FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N° 674

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gérard TURPIN

né le 11 novembre 1939 à CHAUDES-AIGUES (Cantal)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE STATISTIQUE DES DONNEES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET GENETIQUES DE LA XANTHOMATOSE TENDINEUSE HYPERCHOLESTEROLEMIQUE FAMILIALE

A propos de 152 formes communes
et de 11 formes homozygotes cutanéo-tendineuses

Président : M. BRICAIRE, Professeur

COPEDITH, 70 rue de Flandre - PARIS XIXe

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gérard TURPIN

né le 11 novembre 1939 à CHAUDES-AIGUES (Cantal)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE STATISTIQUE DES DONNEES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET GENETIQUES DE LA XANTHOMATOSE TENDINEUSE HYPERCHOLESTEROLEMIQUE FAMILIALE

A propos de 152 formes communes
et de 11 formes homozygotes cutanéo-tendineuses

Président : M. BRICAIRE, Professeur

COPEDITH, 70 rue de Flandre - PARIS XIXe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Femme

A notre Fils Eric

A mon Père, le Professeur Raymond TURPIN

A ma Mère

A mon Beau-Père, le Professeur Paul RAMBERT

A tous les Miens

En toute affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549002_0034

A Monsieur le Professeur BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

dans le service duquel nous avons passé une dernière année d'internat inoubliable,

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

qui a guidé avec bienveillance nos premiers pas en Endocrinologie,

Qu'il soit assuré de notre très sincère et respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé DE GENNES

Qui nous a toujours prodigué une bienveillante attention et qui nous a fait bénéficier de sa grande expérience et de son exceptionnel recrutement qui sont à la base de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Mademoiselle J. TRUFFERT

Docteur ès-sciences

Dont l'aide et le dévouement pour le dépouillement des dossiers et la réalisation des illustrations de ce travail ont été inappréciables.

Qu'elle trouve ici les remerciements et la gratitude qui lui sont dûs.

A Madame D. SALMON et à son équipe d'informatique du C.H.U. La Pitié - La Salpétrière (en particulier Madame M.H. GIARD).

Qui ont bien voulu se charger de la plupart des calculs statistiques.

Qu'elles trouvent ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur LORTAT-JACOB
Monsieur le Professeur CACHIN
Monsieur le Professeur DOMART
Monsieur le Professeur BOUDIN
Monsieur le Professeur VIGNALOU
Monsieur le Professeur SOULIE
Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

A nos Maîtres d'Internat :

Monsieur le Professeur BROCARD
Monsieur le Professeur TOURNEUR
Monsieur le Professeur LAROCHE
Monsieur le Professeur NICK

Qui nous ont toujours témoigné beaucoup de bienveillance.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis que FREDRICKSON a proposé en 1966 (29) la séparation des hyperlipidémies héréditaires d'après leur aspect en électrophorèse des lipoprotéines de LEES et HATCH (56), il est apparu à beaucoup d'auteurs que cette classification était assez arbitraire, schématique, et ne rendait pas compte de toutes les possibilités rencontrées en clinique. Cependant, sous la rubrique type II se situe un groupe très homogène caractérisé par l'augmentation quasi exclusive des lipoprotéines lourdes ($1.019 < d < 1.063$). A l'intérieur de ce groupe on peut reconnaître 3 formes biologiquement identiques, mais cliniquement différentes ; par ordre d'intensité décroissante on distingue :

- 1) La forme monstrueuse : xanthomatose cutanéo-tendineuse hypercholestérolémique familiale.
- 2) La forme majeure : xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale (X.T.H.F.).
- 3) La forme mineure : hypercholestérolémie essentielle (H.C.E.).

Le but de ce travail est l'étude de la xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale (X.T.H.F.), dans ses critères cliniques, biologiques et génétiques. Jamais étude n'a porté sur un aussi grand nombre de cas, et nous tenons à remercier Monsieur le Professeur Agrégé De GENNES qui a mis à notre disposition la plus importante statistique mondiale de cette affection, à savoir :

- 152 formes communes de X.T.H.F.
- 11 formes "monstrueuses" cutanéo-tendineuses.

Après avoir rapidement rappelé les données de la littérature sur cette affection, nous envisagerons :

PREMIERE PARTIE : Forme commune de X.T.H.F.

I - Expression clinique extra-vasculaire de la maladie :

- Sexe
- Morphologie des sujets atteints
- Les xanthomes tendineux
- Les xanthomes sous-périostés
- Les xanthomes aponévrotiques
- Les xanthomes tubéreux
- Le Gérontoxon
- Le Xanthélasma
- Les autres signes cliniques de la maladie
- La tension artérielle

II - Expression clinique vasculaire de la maladie :

- Les complications ischémiques coronariennes
- Les complications vasculaires cérébrales :
  - . l'insuffisance vasculaire cérébrale
  - . les déficits transitoires et définitifs
- Les autres manifestations vasculaires ischémiques :
  - . l'artérite des membres inférieurs
  - . les autres artériopathies

III - Expression biologique de la maladie :

A - Bilan lipidique :
- Cholestérolémie
- Lipides totaux
- Test de Kunkel Phénol
- Triglycérides
- Phospholipides
- Densité optique
- Acides gras libres

B - Recherche de troubles associés du métabolisme :
- des hydrates de carbone
- des purines
- étude de la fonction thyroïdienne.

C - Epreuves biologiques plus particulières :
- Electrophorèse des lipoprotéines
- Ultra-centrifugation préparative
- Dosage de l'activité lipoprotéine-lipase
- Dosage lipidique respectivement après 10 et 12 heures de jeûne
- Epreuve d'hyperlipémie provoquée.

D - Recherche d'une corrélation entre les différents paramètres biologiques :

- Répartition des lipides totaux en fonction de la cholestérolémie et droite de régression.
- Répartition des valeurs du Kunkel Phénol en fonction de la cholestérolémie et droite de régression.
- Répartition des phospholipides en fonction de la cholestérolémie et droite de régression.
- Etude de la relation entre bêta et alpha-lipoprotéines.

IV - Recherche d'une liaison statistiquement significative entre les principaux signes cliniques et biologiques par la méthode dite de régression :

- Etude de l'arc cornéen en fonction des autres paramètres cliniques et biologiques.
- Etude des accidents coronariens en fonction des autres paramètres cliniques et biologiques.
- Etude de l'artérite des membres inférieurs en fonction des autres paramètres cliniques et biologiques.

V - Etude des signes cliniques et biologiques par l'analyse FACTORIELLE :

- Analyse factorielle concernant les principaux signes cliniques et biologiques de la X.T.H.F. sans les complications cardio-vasculaires.
- Analyse factorielle concernant les principaux signes cliniques et biologiques de la X.T.H.F., avec les principales complications cardio-vasculaires (coronariennes, vasculaires cérébrales, artérite des membres inférieurs).

VI - Etude Génétique.

VII - Etude thérapeutique (sensibilité aux différents régimes seulement).

DEUXIEME PARTIE : Formes homozygotes cutanéo-tendineuses de la X.T.H.F.

I - Rappel des observations.

II - Synthèse :

1°) Expression clinique extra-vasculaire,
2°) Expression clinique vasculaire,

3°) Expression biologique,
4°) Etude génétique,
5°) Etude anatomique,
6°) Thérapeutique.

TROISIEME PARTIE : Etude de l'unicité ou de la duplicité de la maladie, au moyen de l'analyse factorielle.

°
° °

DONNEES DE LA LITTERATURE

Il n'est pas de notre propos de reprendre la description exhaustive de la maladie dont les principaux traits cliniques, biologiques et génétiques ont été à maintes reprises décrits et qui peuvent être considérés comme définitivement acquis (HARLAN, 43 ; FREDRIKSON, 29, 30 ; THANNHAUSER, 92 : De GENNES, 33 ; SCHETTLER, 84). Il faut cependant signaler que de nombreuses années séparent la première description clinique de xanthomatose et l'authentification d'un trouble du métabolisme des lipides à son origine. La description la plus ancienne d'une xanthomatose cutanée est retrouvée, sous la forme de xanthélasma, dans l'atlas de RAYER en 1835 (78), puis complétée dans ses autres localisations par ADDISON et GULL en 1851 (1). A la suite de ces descriptions, de nombreux cas de xanthomes sont décrits en association avec une cirrhose biliaire ou un diabète sucré (PYE-SMITH, 77 ; PAVY, 71 ; TOROK, 93), mais les observations de FOX (28), FAGGE (25) et HUTCHINSON (50) prouvent que ces lésions peuvent se voir indépendamment de toute autre affection associée et être héréditaires. C'est enfin à PICK et à PINKUS en 1909 (73) que revient le mérite d'avoir reconnu les relations entre la xanthomatose tendineuse et l'hypercholestérolémie, mais l'individualisation propre et définitive de la maladie a été faite par THANNHAUSER et MAGENDANTZ (91) qui résument dans la dénomination qu'ils en donnent : Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale, les principaux critères cliniques, biologiques et génétiques.

RAPPEL CLINIQUE :

1 - Les xanthomes tendineux sont pathognomoniques de la maladie et leur seule constatation permet d'affirmer la surcharge élective du sérum en bêta-lipoprotéines lourdes Sf 0-12. Leurs sièges d'élection sont

les tendons extenseurs des mains, (au voisinage des articulations métacarpo-phalangiennes) et les tendons d'Achille, zones qui sont le plus souvent sollicitées par la pression directe, la tension, le traumatisme. Beaucoup plus rarement sont touchés les tendons extenseurs des orteils, du quadriceps, les tendons fléchisseurs des mains, tricipitaux ... La recherche de ces xanthomes doit être particulièrement minutieuse, et il faut s'attacher à prouver leur solidarité avec le tendon lors de la mobilisation active ou passive de celui-ci afin de les différencier des excroissances osseuses ou cartilagineuses qui peuvent être situées sur le trajet tendineux. L'âge d'apparition de ces xanthomes tendineux est difficile à préciser, mais en accord avec PIPER et ORRILD (75) ils semblent se développer après 30 ans chez l'hétérozygote et avant 20 ans chez l'homozygote. Ils peuvent également siéger au niveau des aponévroses palmaires et plantaires, et au niveau des points d'insertion osseuse des tendons réalisant ainsi de véritables xanthomes sous-périostés dont l'excroissance bilatérale des tubérosités antérieures des tibias est la marque clinique (beaucoup plus fréquente que l'atteinte des régions olécraniennes ou celle des têtes phalangiennes). Tous ces dépôts sont localisés à l'intérieur des fibres tendineuses et non pas sur la gaîne tendineuse. L'analyse chimique des xanthomes tendineux (FLETCHER, 26 ; HARLAN, 43) montre que le cholestérol est le lipide prédominant, que plus de 90 % est sous forme estérifiée, et que l'acide oléique est le principal acide gras retrouvé (JEPSON, 52). WILSON (102) a prouvé que le tissu xanthomateux synthétisait de façon active des acides gras et des phospholipides, mais synthétisait du cholestérol en quantité négligeable.

La séquence suivante a été proposée pour expliquer la formation des xanthomes : infiltration des aires de pression et de dégénérescence tendineuse par le cholestérol plasmatique, phagocytose lipidique par les cellules spumeuses et transestérification du cholestérol avec l'acide oléique, dégénérescence des cellules spumeuses avec formation d'inclusions de cholestérol.

La pathogénie de cette xanthomatose tendineuse est encore imparfaitement connue, mais elle semble directement liée à l'hypercholestérolémie puisque le xanthome tendineux n'apparaît jamais lorsque la cholestérolémie est inférieure à 3 g °/₀₀ (HARLAN, 43) et que le xanthome tendineux peut être créé expérimentalement chez le singe Rhésus en maintenant pendant 2 ou 3 ans un taux de cholestérolémie de plus de 5 g °/₀₀ grâce à une diététique appropriée. Ces xanthomes sont en tous points semblables à ceux de l'homme (MANN, 62 ; TAYLOR, 90).

2 - Le xanthélasma est présent chez 10 à 30 % des patients atteints de X.T.H.F., et la fréquence en augmente avec l'âge. Il semble plus fréquent dans le type II que dans les autres variétés d'hyperlipidémies.

3 - L'arc cornéen, banal à partir de l'âge de 40 ans, devient d'au-

tant plus suggestif de la maladie qu'il est décélé précocément. Sa fréquence dans la X.T.H.F. est variable : 20 % pour HARLAN (43), 16 % pour ADLERSBERG (5), 10 % pour EPSTEIN (24), 24 % pour PIPER (75), 54 % pour GURAVICH (42). Par contre, WILKINSON (100, 101) ne trouve aucun gérontoxon chez trente membres d'une même famille atteinte de X.T.H.F. Cette possibilité d'absence de corrélation entre arc cornéen et hypercholestérolémie essentielle a d'ailleurs été signalée par d'autres auteurs.

4 - Complications cardio-vasculaires :

a - territoire coronarien : Depuis que l'association hypercholestérolémie et angine de poitrine ait paru, pour la première fois, fréquente à MULLER (65, 66), de nombreuses publications ont ensuite confirmé ce fait (7, 9, 23). L'angine de poitrine et l'infarctus myocardique apparaissent, à la lumière de tous les travaux consacrés à cette question, beaucoup plus fréquents que dans la population générale. Mais la fréquence exacte du risque coronarien est très imparfaitement connue. Si certains auteurs se montrent très pessimistes, mentionnant respectivement 60 % de complications coronariennes dans la X.T.H.F. (BEAUMONT, 10, 11, 12), 50 % (De GENNES, 31, 37), d'autres sont plus optimistes.

Tous les degrés de l'insuffisance coronarienne peuvent être rencontrés, mais il faut signaler que le syndrome angineux est loin d'être toujours un angor d'effort typique : l'organicité de certaines crises atypiques, telles celles qui surviennent en dehors de tout effort ou dans certaines positions (position penchée en avant ou décubitus dorsal) est cependant attestée par l'électrocardiogramme. Il est habituellement reconnu (De GENNES, 33) que l'évolutivité de l'insuffisance coronarienne chronique est moins rapide et moins sévère dans la X.T.H.F. que dans les autres types d'hyperlipidémies ou même dans la maladie athéromateuse commune. Seul le risque d'exitus subit est amplifié et anticipé, et est noté avec une fréquence impressionnante dans certaines familles.

Quant au risque de complications cardiaques présenté par les "parents" des malades atteints de X.T.H.F., les avis sont assez contradictoires : si le risque est multiplié par 12 pour les hommes et par 13 pour les femmes pour SLACK et NEVIN (86), par contre HARLAN et coll. se montrent plus optimistes (43) : dans leur remarquable publication qui étudie les 659 membres d'une même famille dont 79 se révèlent être hypercholestérolémiques, ils sont frappés par le fait que les hétérozygotes hypercholestérolémiques ont une durée de vie égale à leurs parents normocholestérolémiques, mais remarquent cependant l'impressionnante fréquence de la "mort subite" dans cette famille. Ils remarquent également que l'angine de poitrine apparaît souvent précocément entre 30 et 45 ans chez les hommes, mais que le délai avant la nécrose myocardique est très long, atteignant souvent 15 ans. Des E.C.G. enregistrés systématiquement lors d'un effort montrent cependant que l'insuffisance coronarienne asymptomatique est très fréquente puisqu'elle apparaît entre 42

et 45 ans chez les hommes et 50 à 53 ans chez les femmes (résultats comparables dans ADLERSBERG, 2 ; GURAVICH, 42 : HIRSCHORN, 49 ; LEONARD, 59). Et, si l'on veut essayer de faire la synthèse de tous les résultats publiés, on arrive à la conclusion que les symptômes coronariens apparaissent avec un haut degré de probabilité dans la 5ème décade chez les hommes, la 6ème décade chez les femmes.

b - Complications vasculaires cérébrales : La fréquence de l'insuffisance vasculaire cérébrale est très diversement appréciée, et elle est la cause directe de l'évolution fatale dans deux cas sur 17 pour PIPER (75), dans un cas sur 76 pour MULLER (65), dans un cas sur 41 pour GURAVICH (42), dans aucun cas pour EPSTEIN (24). Pourtant d'autres auteurs comme De GENNES (36, 37) donnent des fréquences toutes autres ; sur 107 cas de X.T.H.F., il arrive à 27 % d'accidents vasculaires cérébraux transitoires ou définitifs, et note que la fréquence maximale se situe (comme pour les troubles coronariens) dans la 5ème décade pour les hommes, dans la 6ème décade pour les femmes. L'important est de remarquer la fréquence de l'atteinte du territoire vertébro-basilaire (fréquence presque comparable à celle des territoires hémisphériques).

Mais, et ceci est encore plus important, si l'on prend le soin de rechercher systématiquement les signes fonctionnels classiques de l'insuffisance vertébro-basilaire (céphalée postérieure matinale, troubles de l'équilibration à type de sensations vertigineuses, de déséquilibre à la station debout et à la marche, troubles visuels à type de vue trouble, scotome, diplopie, amblyopie transitoire, troubles de la vigilance aboutissant parfois à une véritable inversion du rythme du sommeil, pertes de connaissance à contexte vasculaire pur, "drop attack", "steal syndrome"), on arrive à la fréquence extrêmement élevée de 69 %, fréquence qui dépasse de beaucoup l'atteinte coronarienne, puisque environ 50 % des mêmes patients atteints de X.T.H.F. sont indemnes de toute complication coronarienne (ROUFFY, 81 ; De GENNES, 36, 37).

c - Les autres complications vasculaires ont pour singularité de rester presque toujours en retrait ; il en est ainsi de l'artérite des membres inférieurs (qui, lorsqu'elle existe, reste pratiquement toujours au stade de claudication intermittente sans atteindre les stades d'accidents ischémiques sévères et de gangrène) et de l'artérite mésentérique (dont l'absence mérite d'être signalée dans la forme commune hétérozygote de X.T.H.F., contrairement aux formes cutanéo-tendineuses homozygotes : cf. plus loin).

d - Hypertension artérielle : L'incidence de celle-ci dans la X.T.H.F. est inconnue. Cependant, ORNDAHL et Coll. (69), ayant suivi pendant une période de 5 à 16 ans 458 patients ayant une hypercholestérolémie avec ou sans xanthomes tendineux ont fait les constatations suivantes :

- chez 50 % des sujets, la tension artérielle diastolique s'élève au-dessus de 10 cm. de Hg.
- chez un même sujet, aucune corrélation n'est trouvée entre le degré de l'hypercholestérolémie et l'importance de la tension artérielle.

5 - Autres signes cliniques :

- quelques travaux font état d'une fréquence de 2 à 9 % de lithiase vésiculaire (ADLERSBERG, 5 ; PIPER, 75 ; WILKINSON, 100)

- seul WILKINSON (100) rapporte l'existence avec une certaine fréquence d'hépatomégalie, sans indices certains de cirrhose.

- les complications ostéo-articulaires, un instant écartées du tableau clinique de la X.T.H.F., ont actuellement repris droit de cité, qu'il s'agisse d'arthrite aiguë ou de tendinite. Ce que l'on observe le plus fréquemment, ce sont des manifestations inflammatoires dont le point de départ est toujours para-articulaire, siègeant en regard de xanthomes tendineux, et qui ont tous les caractères des tendinites (elles atteignent avec prédilection les tendons d'Achille : GLUECK et Coll. (39) ont à nouveau insisté récemment sur les caractères de la tendinite et de l'arthrite aiguë qui ne s'accompagnent pas de fièvre, de leucocytose, d'hyperuricémie, et qui disparaissent sans traitement en trois jours. Ils concluent que toute tendinite ou arthrite aiguë doivent faire demander un dosage de la cholestérolémie à côté des autres examens usuels.

  Quant aux lésions osseuses, elles restent à proprement parler exceptionnelles dans le cadre de la X.T.H.F., qu'il s'agisse de géodes pseudo-goutteuses ou de lacunes crâniennes, qui ont pu dans certains cas faire porter le diagnostic erroné de maladie de Hand-Schuller-Christian (De GENNES, 33).

- la fréquence de l'association R.A.A. et type II serait significative pour SCHETTLER (84).

- la survenue d'une polyarthrite inflammatoire aiguë migratrice, bien différente des crises de R.A.A., a été récemment rapportée dans les formes homozygotes cutanéo-tendineuses de X.T.H.F. par KHACHADURIAN (55), mais n'ont guère été observées dans la forme commune de la maladie.

- l'association hyperbêtalipoprotéinémie et maladie de Du Puytren serait significative pour certains (SCHETTLER, 84).

6 - Xanthomes cutanés : Dans certaines formes indiscutables de X.T.H.F., on peut voir des xanthomes cutanés dans deux circonstances radicalement distinctes : (De GENNES, 34)

- dans certains cas, on est frappé d'emblée par l'extrême profusion des xanthomes plans et tubéreux qui relègue la xanthomatose tendineuse au second plan. De tels éléments sont caractéristiques des formes homozygotes de l'affection (voir 2ème Partie).

- dans d'autres cas beaucoup plus fréquents, les xanthomes se réduisent à quelques éléments le plus souvent tubéreux, généralement localisés aux faces d'extension des genoux et des coudes. Contrairement aux précédents (ils sont extrêmement stables dans les formes homozygotes où ils n'ont aucune tendance à la régression spontanée), ils se singularisent ici par leur labilité à l'occasion de variations de régimes. Ceci s'explique aisément, car ils sont sous la dépendance d'une surcharge en bêta-lipoprotéines légères ($d < 1,019$ et parfois $d < 1,006$) riches en triglycérides. Cette surcharge est aisément contrôlable par une réduction calorique en lipides, en hydrates de carbone, ou encore globale.

- Il est bien évident, enfin, que les xanthomes éruptifs ou tubéro-éruptifs ne sont jamais présents dans la X.T.H.F.

RAPPEL BIOLOGIQUE :

La définition de la X.T.H.F. ou, d'une façon plus large, du type II de la classification de FREDRIKSON, pourrait être biologique, tant l'anomalie biochimique est constante, spécifique et pathognomonique : c'est la surcharge anormale en béta-lipoprotéines lourdes qui sont, chez le sujet normal, les lipoprotéines principales du sérum et les plus riches en cholestérol.

1 - Rappel de la composition des différentes lipo-protéines : (d'après HARLAN, 43)

(Tableau page suivante)

Fraction	High Density lipoproteins (HDL)	Low Density lipoproteins (LDL)	Very low Density lipoproteins (VLDL)	Chylomicrons
Densité	1,21-1,063	1,063-1,019	1,019-1,006	$<$ 1,006
Sf	-	0-12	12-400	$>$400
Caractéristiques électrophorétiques	α 1 globuline	β globuline	pré β ou α 2 globuline	émulsion
Composition chimique (%) Cholestérol	20,8	50,8	22,2	9,2
Phospholipide	26,9	23,6	17,9	7,1
Triglycéride	4,6	5,1	51,8	81,3
Protéine	47,7	20,5	7,1	2,5

La composition de la fraction Sf 0-12 dans le type II est qualitativement normale (CORNWELL, 19). La surcharge exclusive de cette fraction dans la X.T.H.F. implique donc une élévation du cholestérol (51 %), des phospholipides (24 %), mais pas d'élévation des triglycérides (5 %).

2 - Formule lipidique : tout ceci explique :

- l'hypercholestérolémie pure, le chiffre des lipides totaux restant inférieur ou égal au triple du cholestérol.
- l'hyperphospholipidémie, inférieure cependant au taux du cholestérol, mais son dosage n'est d'aucun intérêt pratique.
- les triglycérides restent normaux ou voisins de la normale
- la parfaite solubilité des béta-lipoprotéines lourdes assure, en dépit de la surcharge lipidique, le maintien de la parfaite limpidité du sérum : le sérum est donc clair à jeûn et la densité optique normale.
- le test de Kunkel Phénol est toujours très augmenté, ce qui, joint à un sérum parfaitement clair à jeûn, suffit pour affirmer une surcharge en béta-lipoprotéines lourdes.
- le taux des acides gras libres est normal.

Ces critères biologiques très simples suffisent pour confirmer le diagnostic biologique d'hyperbéta-lipoprotéinémie lourde.

3 - Examens spécialisés :

- l'électrophorèse des lipoprotéines selon la technique de LEES et HATCH (56) objective une nette accentuation de la tonalité de la bande des béta-lipoprotéines, alors qu'il n'existe pas de chylomicrons, de pré-béta et de broad béta-lipoprotéines.
- l'ultra-centrifugation préparative montre une augmentation de la classe des lipoprotéines qui flottent entre les densités 1,019 et 1,063.
- l'ultra-centrifugation analytique montre la prédominance exclusive des lipoprotéines Sf 0.12.
- l'identification immuno-chimique des différentes lipoprotéines donne la même réponse : augmentation des lipoprotéines immunologiquement semblables aux béta-lipoprotéines lourdes du sérum normal (FREDRICKSON, 30).

Un dernier caractère très important reste à souligner ; c'est la grande stabilité de la formule biologique de la X.T.H.F., les amplitudes de variation chez un même sujet n'étant que minimes, mises à part de légères variations saisonnières ou secondaires au stress (GURAVICH, 42), et la tendance à l'augmentation de l'hyperlipidémie avec l'âge (De GENNES, 33).

Signalons enfin que certains auteurs tels WAREMBOURG (98) ont trouvé, dans la X.T.H.F., une élévation constante du groupe stérides et cholestérol libre qui représentent 55,6 % des lipides totaux. Le taux des acides gras poly-insaturés et de l'acide linoléique est normal. Les seules anomalies des acides gras plasmatiques résident dans une augmentation du taux de l'acide oléique dans toutes les fractions, et une perturbation dans la répartition des acides gras saturés : diminution de l'acide palmitique dans les glycérides et les phospholipides, et augmentation de l'acide stéarique dans ces mêmes fractions.

CONSIDERATIONS METABOLIQUES :

1 - Etude de la tolérance hydrocarbonée : de l'avis même de FREDRIKSON (30), il n'y a en général pas de troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans le type II · il note également le parfait comportement de ces patients soumis pendant plusieurs semaines à un régime riche en glucides. La glycémie et l'H.G.P. se sont toujours révélées

normales chez les patients de HARLAN (43) et de WILKINSON (100, 101). Les anomalies rapportées par certains auteurs (ADLERSBERG, 6 : CROFFORD, 20 ; WADDEL, 97) sont probablement en rapport avec une hypertriglycéridémie associée.

2 - Etude des troubles du métabolisme des purines :

a - Fréquence de l'hyperuricémie dans le type II : bien des faits contradictoires peuvent être relevés dans la littérature ; c'est ainsi que :

- ADLERSBERG en 1949 (2), dosant systématiquement l'uricémie chez 27 malades ayant une hyperlipidémie de type II note une hyperuricémie ($>$60 mg °/₀₀) chez 8 d'entre eux ; aucun de ces patients n'avait de signes cliniques de goutte, ni de signes d'insuffisance rénale susceptible d'expliquer cette dyspurinie.
- HARRIS JONES en 1957 (45) découvre, chez 22 sujets ayant une hypercholestérolémie essentielle (H.C.E.), 9 cas d'hyperuricémie $>$ à 60 mg °/₀₀.
- PARSONS (70) note en 1965 que 22 sujets sur 49 ayant une H.C.E. ont une uricémie supérieure à 65 mg °/₀₀ (mais aucun détail n'est donné sur la formule lipidique de ces patients, de sorte que l'étiquette type II demande peut-être à être révisée).
- Contrairement à ces différents auteurs, BERKOWITZ en 1964 (13) ne trouve pas de différence significative entre l'uricémie moyenne de 50 sujets atteints d'H.C.E. (44 mg °/₀₀) et 50 sujets normaux (41 mg °/₀₀) ; JENSEN en 1966 (51) ne trouve pas non plus de différence significative et RONDIER (80), au terme d'un excellent travail sur les rapports entre la goutte et les hyperlipidémies, conclut qu'il n'existe aucun lien entre ces deux affections, et que les rares cas d'association semblent fortuits.

b - Etude des corrélations entre uricémie et cholestérolémie : il est impossible de rapporter ici toutes les études statistiques qui ont été faites sur ce problème. Nous nous bornerons à rappeler les deux travaux les plus récents, portant sur le plus grand échantillonnage puisé dans la population générale.

- RICHARD en 1967 (79) observe une corrélation faible, mais statistiquement très significative ($r = 0,12$ et $p = 0,001$) dans une population de 1.047 employés de sexe

masculin, et cette corrélation est retrouvée dans toutes les tranches d'âge (sauf de 40 à 49 ans). Mais la corrélation uricémie-triglycéridémie étant beaucoup plus importante, l'étude des corrélations partielles a montré en fait l'absence de liens entre uricémie et cholestérolémie à triglycéridémie constante.

- MYERS conclut également à l'absence de corrélation entre ces deux paramètres au terme d'une étude portant sur près de 6.000 sujets (67).

Au total, malgré bon nombre de faits contradictoires, il ne semble pas exister de lien entre dyspurinie et type II, ce qui rejoint l'opinion de FREDRIKSON (30).

3 - Défaut biochimique à l'origine du type II : malgré la somme considérable de travaux consacrés à cette étude, il n'est pas possible actuellement de suspecter que la "mutation génique" affecte plus le métabolisme du cholestérol que celui des phospholipides ou de l'apoprotéine béta. Cependant, les différences entre les concentrations en béta-lipoprotéines chez les sujets normaux et ceux atteints de type II (hétérozygotes ou homozygotes) suggèrent que la ou les mutations géniques responsables de la maladie ont affecté les gênes gouvernant le contrôle de la synthèse de la lipoprotéine plutôt que sa structure (FREDRICKSON, 30).

a - Synthèse du cholestérol : étudiée par plusieurs auteurs, elle n'a pas été trouvée anormale (cités dans HARLAN, 43). Des expériences d'incorporation d'acétate marqué au C_{14} dans le cholestérol se sont révélées normales tant in vivo (HENNES, 47 ; PAWLIGER, 72) que in vitro (PAWLIGER, 72).

b - Catabolisme et excrétion du cholestérol : le turn-over du cholestérol radio-actif est normal dans l'H.C.E. (BIGGS, 14 ; HELLMANN, 46), et il ne semble pas y avoir d'altération majeure dans la dégradation du cholestérol (GRUNDY, 41). Plus récemment, LEWIS (60) a confirmé que le pool échangeable du cholestérol, le taux absolu du turn-over du cholestérol, le taux d'excrétion fécale des stéroïdes totaux, et le rapport $\frac{\text{acides biliaires}}{\text{stéroïdes totaux}}$ dans les fécès ne sont pas différents de ceux observés chez les sujets normaux.

c - Etude des lipoprotéines : une protéine transporteuse anormale qui aurait une affinité accrue pour le cholestérol serait capable de séquestrer cette fraction lipidique à l'intérieur du compartiment plasmatique et d'altérer ainsi le

contrôle de sa synthèse. Ceci a été prouvé expérimentalement par la perfusion de phospholipides ou par l'administration de stilboestrol à un animal (BYERS, 17 ; SAKAKIDA, 82). Dans ces conditions, le déplacement du cholestérol du foie vers le plasma entraînerait une synthèse accrue du cholestérol. Mais ceci n'est pas démontré et reste du domaine de l'hypothèse.

d - Absorption intestinale et synthèse : l'absorption intestinale du cholestérol joue une large part dans le taux de la cholestérolémie, comme le prouve l'effet hypocholestérolémique sévère du "by-pass" intestinal (BUCHWALD, 16). La synthèse du cholestérol à l'intérieur de la muqueuse intestinale, surtout l'iléon, apporte également une contribution importante (LINDSEY, 61). Cette synthèse n'est pas supprimée par le cholestérol, mais par la bile (DIETSCHY, 21). Un trouble dans ces différents mécanismes n'est absolument pas prouvé à l'origine du type II.

En conclusion, malgré de très nombreux travaux et de brillantes expériences, le trouble biochimique à l'origine de l'hypercholestérolémie demeure inconnu.

GENETIQUE :

L'examen d'un malade atteint de X.T.H.F. n'est pas terminé tant que l'arbre généalogique de sa famille n'a pas été dressé, et tant que ses parents, sa fratrie et ses collatéraux n'ont pas été examinés cliniquement et biologiquement. Cette attitude permettra de prouver, par la découverte de xanthomes tendineux, de la tare hypercholestérolémique ou à leur défaut d'accidents cardio-vasculaires suspects car nombreux et précoces, la transmission héréditaire, sans hiatus, de génération en génération.

Le mode de transmission génétique a donné lieu à de nombreux travaux souvent contradictoires, jusqu'à une date récente, deux tendances s'opposaient : pour certains auteurs, il s'agissait d'une hérédité autosomique récessive (la X.T.H.F. était la forme homozygote résultant de l'union de deux sujets hétérozygotes atteints d'une simple hypercholestérolémie essentielle), pour d'autres auteurs, il s'agissait d'une hérédité autosomique dominante, la tare hypercholestérolémique étant transmise par la lignée paternelle ou maternelle.

En fait, lorsqu'on fait la revue de la littérature, on s'aperçoit que bon nombre de publications présentent des arbres généalogiques incomplets, des études biologiques lipidiques inadéquates, ou qu'il n'est

pas signalé de façon précise les sujets atteints et les sujets non atteints. Tout d'abord, il est bien évident que la tare ne peut être transmise par un chromosome sexuel, puisque des transmissions père à fils et mère à fille sont couramment rencontrées.

WILKINSON et Coll. dans un travail datant de 1948 (100) pensent que la maladie est transmise comme un gêne incomplètement dominant : pour eux, l'hypercholestérolémie est l'état hétérozygote, la xanthomatose tendineuse représentant l'état homozygote. En 1949, STECHER et HERSH (89), analysant 37 pédigrés précédemment rapportés par BOAS et Coll. (15) concluent que l'affection est transmise comme un gêne mendélien dominant, ce que confirme le travail de LEONARD (59) portant sur 11 familles avec 29 cas d'hypercholestérolémie et 4 cas de xanthomatose, et l'étude de PIPER et ORRILD portant sur 50 cas (75). HARRIS-JONES en 1957, qui s'était d'abord rangé à la théorie de WILKINSON (100) conclut de l'analyse de trois nouvelles familles qu'il n'existe aucune preuve que la xanthomatose tendineuse représente l'état homozygote de la maladie. WHEELER (99) conclut également en 1957 à une dominance simple, à propos de 12 cas de xanthomatose. HIRSCHORN (48) en 1959, rapportant trois nouvelles familles, pense que la transmission de la maladie se fait par un gêne incomplètement dominant, mais il envisage la possibilité de deux formes de transmission. ADLERSBERG en 1959 (8) conclut de son travail que l'affection est transmise par un gêne dominant avec pénétrance incomplète, la pénétrance du gêne augmentant avec l'âge. EPSTEIN en 1959 (24) note que le mariage de deux sujets hypercholestérolémiques non xanthomateux a été trop rarement rapporté pour pouvoir tirer des conclusions valables sur l'éventuelle dominance ou récessivité de la tare hypercholestérolémique, et FREDRICKSON en 1960 (87) aboutit à la même conclusion. En 1964, KHACHADURIAN (53) rapporte 10 cas de formes cutanéo-tendineuses "monstrueuses" correspondant à un héritage biparental de la tare hypercholestérolémique démontrée biologiquement, et il appelle ces états : formes homozygotes de X.T.H.F. Cependant, VAILLAUD et Coll. (94, 95) étudient en 1966 une famille de 44 membres répartis sur 4 générations. Malgré la précocité de l'apparition des xanthomes et des autres signes cliniques (apparition à l'âge de 4 ans chez un enfant, et moyenne d'âge d'apparition à 11 ans), ils ne trouvent aucun signe d'homozygotisme.

MEILMAN (64) montre que la descendance de 2 sujets hypercholestérolémiques et non porteurs de xanthomes tendineux inclut trois phénotypes et que 25 % approximativement sont normocholestérolémiques. Un tel résultat implique donc que les parents sont hétérozygotes, (l'association Aa x Aa donne 25 % de AA : formes homozygotes, 50 % de Aa : formes hétérozygotes, et 25 % de aa : sujets indemnes cliniquement et biologiquement). Tous ces résultats sont confirmés par la remarquable publication de HARLAN (43).

Il est donc actuellement démontré que la tare hypercholestérolémique est transmise comme un trait autosomique dominant : le sujet porteur de la tare peut avoir une simple hypercholestérolémie essentielle ou

une xanthomatose tendineuse ; la réunion de deux sujets hypercholestérolémiques avec ou sans xanthomes tendineux (hypercholestérolémie pure sans hyperglycéridémie) donne naissance dans 25 % des cas à des formes monstrueuses, cutanéo-tendineuses, véritablement homozygotes, de X.T.H.F., comme nous avons contribué à le mettre en évidence au récent congrès de Genève (38).

PREMIERE PARTIE

FORME COMMUNE DE LA X.T.H.F.

Le but de ce travail est la révision des données cliniques, biologiques, génétiques de la statistique mondiale la plus importante comportant 152 formes communes de X.T.H.F. Pour essayer de mener à bien une telle étude statistique :

- nous avons rempli, pour chaque patient, "trois grilles" (deux cliniques et une biologique) dont on trouvera le modèle ci-dessous.
- les informations contenues dans ces fiches analytiques ont été transcrites sur "cartes perforées", puis passées sur ordinateur.

1° Carte

Numéro des colonnes	Désignation	Code
1 - 2 - 3	Nom Prénom Numéro du malade	
4	Sexe	1 : masculin 2 : féminin
5 - 6 - 7	Année de naissance (890 à 969)	
8 - 9 - 10	Taille en centimètres	
11 - 12 - 13	Poids en kilogrammes	

14	Xanthomes plans (sauf xanthélasma)	0 : absence 1 : localisation unique (avec nombre <3) 2 : localisation unique importante 3 : débordant la région 4 : diffus
15	Xanthomes des plis de flexion de la main et des doigts	
16	Xanthomes des autres plis de flexion	
17	Xanthomes tubéreux	
18	Xanthomes éruptifs	
19	Xanthomes tubéro-éruptifs	
20	Histiocytome	0 : absence 1 : présence
21	Xanthélasma	0 : absence 1 : unilatéral localisé 2 : bilatéral localisé 3 : bilatéral étalé 4 : spécialement développé
22	Arc cornéen	0 : absence 1 : incomplet (un seul pôle) 2 : bipolaire 3 : circulaire 4 : circulaire très porcelainé
23	Xanthomes des tendons extenseurs des doigts	0 : absence 1 : un seul xanthome 2 : un xanthome, mais bilatéral 3 : xanthomes en chapelet 4 : xanthomes profus
24	Xanthomes des fléchisseurs des doigts et des poignets	0 : absence 1 : présence
25	Xanthomes des tendons tricipitaux	

26	Xanthomes de l'extenseur propre du gros orteil	0 : absence 1 : un seul xanthome 2 : un xanthome, mais bilatéral 3 : xanthomes en chapelet 4 : xanthomes profus
27	Xanthomes des tendons extenseurs des orteils	0 : absence 1 : présence
28	Xanthomes des tendons d'Achille	0 : absence 1 : un seul xanthome 2 : un xanthome, mais bilatéral 3 : xanthomes en chapelet 4 : tendon pris en masse
29	Xanthomes des tendons sus-rotuliens	0 : absence 1 : présence
30	Xanthomes des tendons sous-rotuliens	
31	autres localisations	0 : absence 1 : une localisation 2 : plusieurs localisations
32 33	Xanthomes sous-périostés - tubérosités tibiales antérieures - tubérosités olécraniennes	0 : absence 1 : une localisation unilatérale 2 : bilatéral 3 : bilatéral très développé
34	autres localisations	0 : absence 1 : une localisation unilatérale 2 : plusieurs localisations
35	Xanthomes de l'aponévrose plantaire	0 : absence 1 : unilatéral 2 : bilatéral
36	Xanthomes de l'aponévrose palmaire	
37	tendinites (tendons d'Achille)	0 : absence 1 : unilatéral 2 : bilatéral

38	Autres localisations de tendinites	0 : absence 1 : présence
39	Arthrite	0 : absence 1 : une articulation 2 : deux articulations 3 : trois articulations 4 : quatre et plus
40	Hépatomégalie	0 : normale 1 : hauteur $<$13 cm. (sur la ligne mamelonnaire) 2 : hauteur $\leq$15 cm. 3 : hauteur $>$15 cm.
41	Splénomégalie	0 : absence 1 : juste palpable 2 : palpable 3 : dépassant l'horizontale de l'ombilic
42	Expression clinique cirrhotique	0 : absence 1 : petits signes (angiomes stellaires, érythrose palmaire) 2 : ascite 3 : anasarque
43	Crises douloureuses abdominales avec pancréatite	0 : absence 1 : présence
44	Crises douloureuses abdominales sans pancréatite	
45	Vomissements isolés	0 : absence 1 : présence
46	Troubles du transit isolés	
47	Asthénie	0 : absence 1 : présence 2 : particulièrement intense
48	Somnolence post-prandiale	

49	Lipo-atrophie diffuse	0 : absence 1 : incomplète 2 : complète
50	Lipo-atrophie de la face	
51	Lipo-atrophie du segment supérieur	
52	Lipo-atrophie du segment inférieur	
53	Surcharge adipeuse globale	0 : absence 1 : supérieure à 20 % 2 : supérieure à 40 % 3 : supérieure à 60 %
54	Surcharge à prédominance facio-cervico-tronculaire	0 : absence 1 : présence
55	Lipomatoses (type Launois-Bensaude)	0 : absence 1 : un lipome 2 : deux lipomes 3 : plus de deux lipomes
56	Lipomatose disséminée	0 : absence 1 : moins de trois lipomes 2 : plus de trois lipomes 3 : particulièrement profuse
57	Psoriasis	0 : absence 1 : présence
58	Para-psoriasis	
59	Autres dermatoses	
60	Séborrhée	
61	Kystes sébacés	
62	Acné	
63	Signes cliniques d'hypothyroïdie primitive	0 : absence 1 : signes litigieux 2 : signes flagrants 3 : grand myxoedème

64	Signes cliniques d'hypopituitarisme	0 : absence 1 : signes litigieux 2 : signes évidents
65	Impuissance isolée	0 : absence 1 : défaillance simple 2 : impuissance totale
66	Expressions allergiques : - asthme, coryza spasmodique, autres	0 : absence 1 : présence
67	Age d'apparition des complications vasculaires	0 : pas d'apparition 1 : homme > 60, femme > 70 2 : " > 50, " > 60 3 : " > 40, " > 50 4 : " > 30, " > 40 5 : " > 20, " > 30 6 : " > 15, " > 20 7 : " > 10, " > 10
68	Territoire coronarien	0 : indemne 1 : dépistage électrique 2 : expression douloureuse 3 : infarctus du myocarde 4 : infarctus récidivés
69	Accidents migraineux	0 : absence 1 : présence 2 : très intenses
70	Signes fonctionnels d'insuffisance vasculaire cérébrale	0 : absence 1 : un signe 2 : deux signes 3 : trois signes 4 : plus de trois signes ou crise comitiale à contexte vasculaire pur
71	Déficits transitoires hémisphériques	0 : absence 1 : paralysie facile et/ou aphasie 2 : monoplégie 3 : hémiplégie

72	Déficits transitoires du tronc cérébral	0 : absence 1 : présence
73	Déficits non localisés	
74	Déficits définitifs hémisphériques	0 : absence 1 : partiel 2 : monoplégie 3 : hémiplégie
75	Déficits définitifs du tronc cérébral	0 : absence 1 : présence 2 : thrombose complète
76	Claudication intermittente d'effort	0 : absence 1 : unilatérale > 500 m 2 : unilatérale < 500 m 3 : bilatérale 4 : bilatérale et invalidante
77	Douleurs de décubitus	0 : absence 1 : unilatérales 2 : bilatérales
78	Pouls pédieux	0 : présence 1 : absence unilatérale 2 : absence bilatérale
79	Pouls tibial postérieur	
80	Carte I	
	2° Carte	
Numéro des colonnes	Désignation	Code
	Nom Prénom	
1 - 2 - 3	Numéro du malade	
4	Pouls poplité	0 : présence 1 : absence unilatérale 2 : absence bilatérale
5	Pouls fémoral	

6	Oscillométrie du mollet inférieur	0 : normale 1 : diminution $<$ 50 % 2 : diminution $>$ 50 % 3 : abolition
7	Oscillométrie du mollet supérieur	
8	Oscillométrie de la cuisse	
9	Troubles trophiques	0 : absence 1 : présence
10	Gangrène	0 : absence 1 : atteinte unilatérale d'un orteil 2 : atteinte unilatérale d'un pied 3 : atteinte unilatérale d'une jambe 4 : atteinte bilatérale
11	Troubles mésentériques	0 : aucun signe 1 : simples signes douloureux 2 : infarctus
12	Autres territoires	0 : présence 1 : absence
13	Souffle ilio-fémoral	0 : absence 1 : unilatéral $<$ 3/10 2 : unilatéral $>$ 3/10 3 : bilatéral
14	Souffle aortique (sous-ombilical)	0 : absence 1 : $<$ 3/10 2 : $>$ 3/10
15	Souffle aortique (sus-ombilical)	
16	Souffle des artères rénales	0 : absence 1 : unilatéral $<$ 3/10 2 : unilatéral $>$ 3/10 3 : bilatéral
17	Autre souffles	0 : absence 1 : présence

18	Souffle aortique de base	0 : absence 1 : S.S. 5/10 2 : S.S. 5/10 3 : double souffle
19	Souffle infra-claviculaire	0 : absence 1 : présence
20 21 22	Souffle carotidien Souffle vertébral Souffle sous-clavier	0 : absence 1 : unilatéral $<$ 3/10 2 : unilatéral $>$ 3/10 3 : bilatéral
23	Souffle céphalique	0 : absence 1 : présence
24	Artériographie	0 : pas de sténose 1 : sténose 2 : thrombose complète
25	Phénomènes de Sludge conjonctivaux	0 : absence 1 : présence
26 - 27	TAR oeil droit (mmHg)	
28 - 29	TAR oeil gauche (mmHg)	
30	Signes de rétinite vasculaire	0 : absence 1 : dilatation veineuse 2 : signe de croisement 3 : hémorragies et exsudats 4 : oedème papillaire
31	Signes de rétinite diabétique	0 : absence 1 : néo-vaisseaux 2 : prolifération gliale
32	Lipémie rétinienne	0 : absence 1 : présence
33	Autres signes rétiniens	
34 - 35	T.A. systolique	
36 - 37	T.A. diastolique	
38	Albuminurie	0 : absence 1 : présence

39	Insuffisance rénale	0 : absence 1 : présence
40	Syndrome néphrotique	0 : absence 1 : présence
41	Coliques néphrétiques	0 : absence 1 : une crise 2 : crises unilatérales 3 : bilatérales
42	Lithiase démontrée	0 : absence 1 : un petit calcul 2 : un gros calcul 3 : bilatéral
43	Phlébites	0 : absence 1 : une phlébite au début 2 : une phlébite patente 3 : bilatérale
44	Embolies pulmonaires	0 : absence 1 : une embolie 2 : deux embolies 3 : plus de deux embolies
45	Traitement anticoagulant continu	0 : absence 1 : présence
46 - 47	Age du dernier recul	
48 - 49	Age de l'exitus	
50	Cause de l'exitus	0 : vivant 1 : cause inconnue 2 : mort subite 3 : cause vasculaire
51	Numéro de la génération	
80	Carte 2.	

3° Carte : Biologie

Numéros des colonnes	Désignation	Code
	Nom Prénom	
1 - 2 - 3	Numéro du malade	
4 - 5 - 6 - 7	Cholestérol (g/l)	Chiffres in extenso
8 - 9 - 10 - 11	Triglycérides (g/l)	
12 - 13 - 14 - 15	Phospholipides (g/l)	
16-17-18-19-20	Lipides totaux (g/l)	
21	Aspect du sérum	0 : normal 1 : opalescent 2 : lactescent 3 : crémeux
22 - 23 - 24	Kunkel-phénol	Chiffres in extenso
25 - 26 - 27	Acides gras libres (mEq/l)	
28	Type d'électrophorèse	1 : chylomicrons 2 : augmentation des béta-lipoprotéines 3 : broad-béta 4 : pré-béta 5 : chylomicrons + prébéta
29	Chylomicrons	0 : absent 1 : petite traînée 2 : traînée bien individualisée 3 : bande continue
30	Béta-lipoprotéines	0 : normales 1 : augmentées 2 : très augmentées
31	Bloc béta-prébéta	0 : absence 1 : présence

32	Prébétalipoprotéines	0 : absence 1 : légère 2 : accusée
33	Disparition des alpha	0 : alpha normales 1 : diminution 2 : disparition
34	Disparition des béta	0 : béta normales 1 : diminution 2 : disparition
35 - 36	Activité lipoprotéine lipase (mEq/ml/mn)	Chiffres in extenso
37	Troubles de la glycémie	0 : absents 1 : troubles de l'HGP 2 : diabète chimique 3 : diabète clinique 4 : diabète insulino-dépendant
38 - 39 - 40	Uricémie	Chiffres in extenso
80	Carte 3	

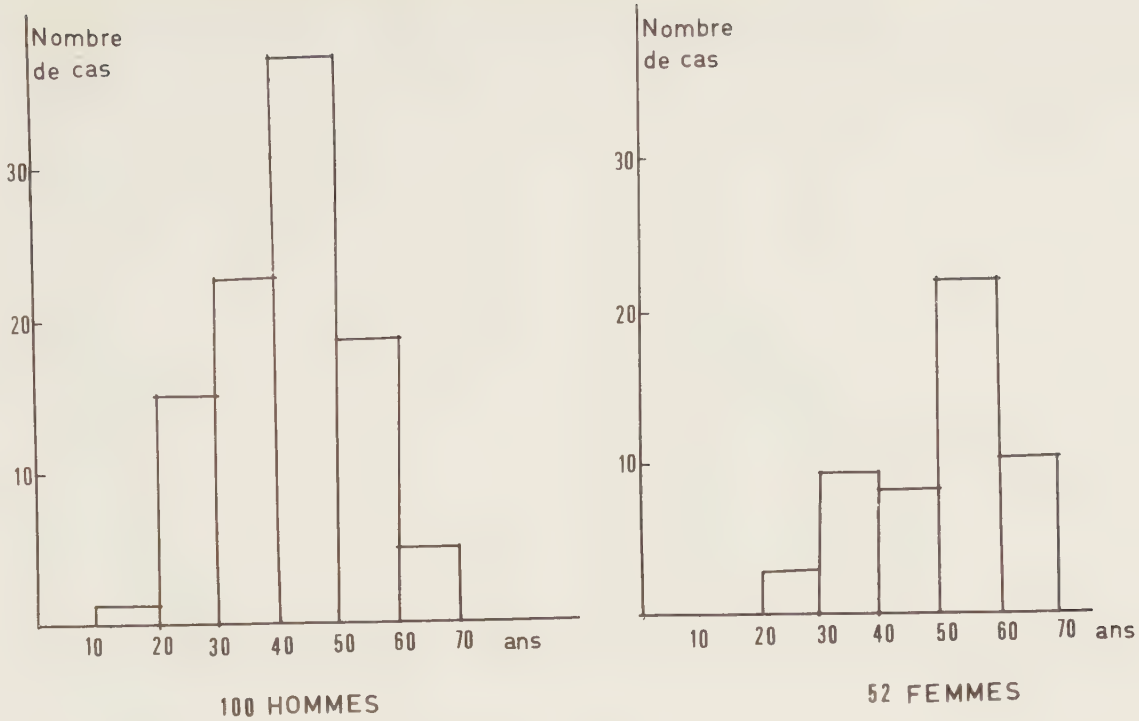
I - EXPRESSION CLINIQUE EXTRA-VASCULAIRE DE LA X.T.H.F.

A - Sexe :

Sur 152 patients atteints de X.T.H.F., nous dénombrons 100 hommes et 52 femmes, soit respectivement 65,7 % d'hommes et 34,3 % de femmes. La différence entre le nombre d'hommes et de femmes atteints de cette maladie est-elle significative, si l'on admet que le pourcentage de malades de chaque sexe devrait être de 50 %. (Tableau I).

La comparaison entre un pourcentage po observé sur n cas et un pourcentage théorique p est basée sur l'écart-réduit :

$$\varepsilon = \frac{po - p}{\sqrt{\frac{p\,q}{n}}}$$



REPARTITION DE L'AGE DE DECOUVERTE DE L'X.T.H.F.

EN FONCTION DU SEXE

$$\text{on a ici :} \quad \begin{array}{l} n = 152 \\ P = q = 50\ \% \\ np = nq = 76, \quad \text{d'où } \varepsilon = 3{,}9 \\ po = 65{,}7\ \% \\ qo = 34{,}3\ \% \end{array}$$

ε est donc très supérieur à 1,96. La différence est donc statistiquement très significative (à 1/10.000 environ). La X.T.H.F. atteint donc le sexe masculin avec prédilection.

B - La morphologie des sujets atteints :

Tous nos malades ayant bénéficié d'une mesure de la taille et du poids étant âgés de plus de 20 ans (84 hommes et 37 femmes), nous avons calculé pour chacun le poids idéal par la formule de LORENTZ :

- Chez l'homme : $P = T - 100 - (\frac{T-150}{4})$

- chez la femme : $P = T - 100 - (\frac{T-150}{2,5})$

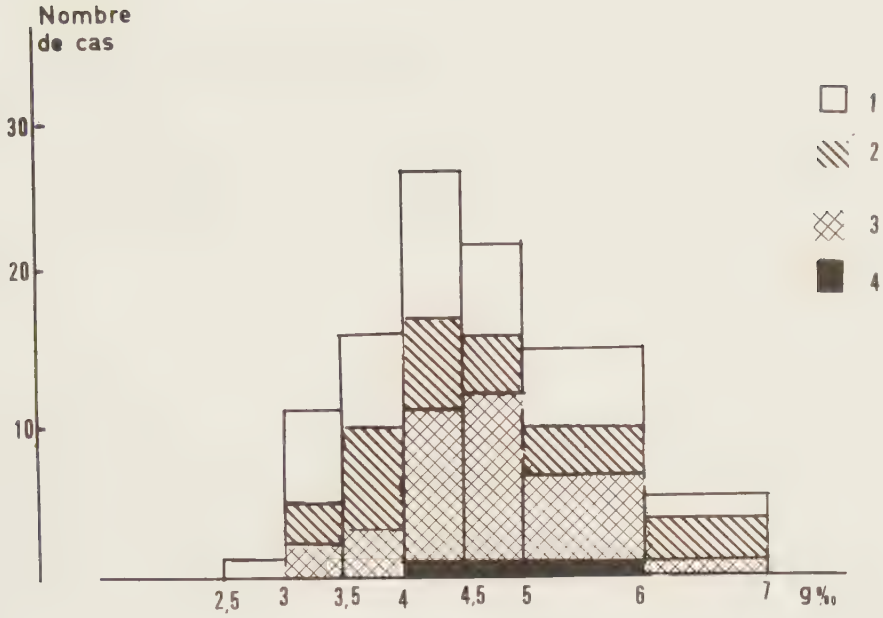
et avons ensuite calculé l'écart entre poids réel et poids idéal. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

	Entre - 20 et - 10 %	Entre - 10 et - 5 %	Entre - 5 et + 5 %	Entre + 5 et + 10 %	Entre + 10 et + 20 %	Entre + 20 et + 30 %	Au-dessus de + 30 %
Hommes (84)	4	6	27	13	17	11	6
Femmes (37)	3	10	7	3	3	6	5

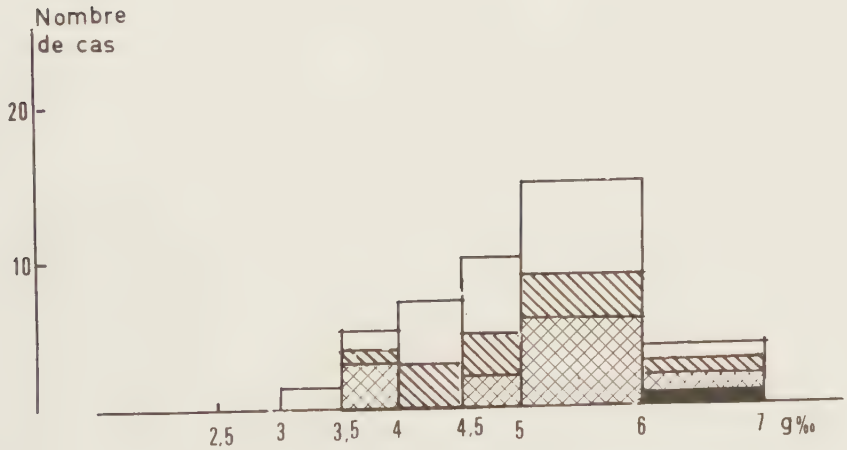
Il existe donc une dispersion des différentes valeurs, et on ne peut pas assigner aux malades atteints de X.T.H.F. une morphologie particulière. Il importe cependant de remarquer que 20 % des hommes et 30 % des femmes sont obèses (poids égal ou supérieur à 20 % du poids idéal).

C - Les Xanthomes tendineux :

La présence d'un xanthome tendineux est nécessaire et suffisante au diagnostic de X.T.H.F.. Leur reconnaissance est tantôt facile lorsque les déformations tendineuses sont marquées, mais nécessite par-



97 HOMMES



42 FEMMES

ETUDE de la REPARTITION de l'INTENSITE des XANTHOMES des TENDONS EXTENSEURS des DOIGTS en FONCTION de la CHOLESTEROLEMIE chez 139 SUJETS ATTEINTS de X.T.H.F.

fois une longue expérience et une recherche minutieuse, en particulier au niveau des tendons extenseurs des doigts où leur siège d'élection est voisin de l'articulation métacarpo-phalangienne. (Tableau 2).

A titre indicatif, la répartition de l'intensité des xanthomes tendineux des doigts en fonction de la cholestérolémie est donnée par la figure suivante : (1 désigne la présence d'un seul xanthome, 2 celle d'un xanthome bilatéral, 3 celle de xanthomes en chapelet, 4 la présence de xanthomes profus).

La répartition et la fréquence des xanthomes tendineux sont regroupés dans le tableau suivant :

	Hommes		Femmes		Hommes + Femmes	
Tendons extenseurs des doigts	37 soit	37 %	42 soit	80 %	139 soit	91 %
Tendons d'Achille	64	64 %	45	86 %	109	71 %
Tendons extenseurs des orteils	11	11 %	16	30 %	27	17 %
Tendons Tricipitaux	6	6 %	2	4 %	8	5 %
Tendons rotuliens (sus et sous)	9	9 %	3	6 %	12	8 %

Les deux localisations les plus fréquentes sont donc, à l'évidence, les tendons extenseurs de la main (91 %) et les tendons d'Achille (71 %). Il est intéressant de noter que, mis à part les cinq localisations mentionnées dans le tableau ci-dessus, les autres tendons de l'organisme apparaissent indemnes. La fréquence de plusieurs localisations associées (formes unipolaires, bipolaires, tripolaires et multipolaires) est donnée par le tableau ci-dessous :

	Formes unipolaires		Formes bipolaires		Formes tripolaires		Formes multipolaires	
Hommes	21 soit	21 %	60 soit	60 %	14 soit	14 %	5 soit	5 %
Femmes	12	23 %	23	44 %	15	29 %	2	4 %
Hommes + Femmes	33	22 %	83	54 %	29	19 %	7	5 %

Il apparaît donc que, dans la X.T.H.F. :

- Les tendons les plus affectés sont avant tout les tendons extenseurs des doigts et les tendons d'Achille.
- Les formes où coexistent deux localisations sont les plus fréquentes (54 %), l'association étant dans la quasi-totalité des cas un tendon extenseur de la main et un tendon d'Achille (52 %).

D - Les xanthomes sous-périostés :

L'exploration des tubérosités, tibiales antérieures et olécrâniennes en particulier, doit faire partie intégrante de l'examen clinique à pratiquer chez tout malade suspect de X.T.H.F.. Bien qu'il soit souvent difficile de faire cliniquement la distinction entre un vrai xanthome sous-périosté et un xanthome tendineux développé au point d'insertion de celui-ci, l'examen montrera dans plus de la moitié des cas la présence d'une saillie des tubérosités tibiales antérieures, voire des régions olécrâniennes. Les autres zones d'insertion tendineuse apparaissent indemnes cliniquement.

	Hommes	Femmes
Tubérosités tibiales antérieures	53 soit 53 %	29 soit 56 %
Tubérosités olécrâniennes	16 soit 16 %	8 soit 15 %

E - Les Xanthomes aponévrotiques sont exceptionnels. Nous les avons relevé seulement dans 3 cas :

- une homme, au niveau de l'aponévrose palmaire
- deux femmes, au niveau de l'aponévrose plantaire.

F - Les Xanthomes tubéreux :

Ils peuvent classiquement se rencontrer dans deux circonstances au cours de la X.T.H.F. :

- dans de rares cas, il existe une profusion considérable de xanthomes plans et tubéreux qui doit faire évoquer sur la seule clinique le diagnostic de forme homozygote de la maladie, que viendra confirmer l'enquête génétique.

- dans d'autres cas, un examen attentif du revêtement cutané permet de déceler la présence d'un ou de quelques xanthomes tubéreux. Ce sont les formes tubéro - tendineuses dans lesquelles il existe, en plus de l'hypercholestérolémie, une petite hyperglycéridémie réductible par le seul régime.

La présence de xanthomes tubéreux dans la forme commune de X.T.H.F. n'est pas exceptionnelle puisque nous l'avons rencontrée 21 fois (14 %), et dans 3 cas il s'agissait d'histiocytomes. A titre indicatif, les triglycérides étaient seulement deux fois augmentés, respectivement à 2,10 et 2,70 g %, tandis que l'électrophorèse des lipoprotéines n'indiquait que dans le second cas la présence d'une pré-béta-lipoprotéine.

G - Le Gérontoxon : est un signe bien classique de la maladie.

Nous verrons plus loin les réserves qu'il importe cependant de faire. La répartition de l'arc cornéen en fonction de l'âge et du sexe est la suivante :

	moins de 40 ans	de 40 à 50 ans	plus de 50 ans	
Hommes	26	26	21	73 soit 73 %
Femmes	9	7	27	43 soit 82 %

Le gérontoxon, malgré sa banalité à partir d'un certain âge, impose cependant un bilan lipidique lorsqu'il est constaté chez le sujet jeune, avant l'âge de 40 ans.

H - Le xanthélasma :

C'est le xanthome cutané le plus fréquemment rencontré dans la X.T.H.F., surtout dans le sexe féminin, puisque dans notre série, nous l'avons noté chez :

- 29 hommes, soit 29 %
- 24 femmes, soit 46 %

I - Les autres signes cliniques de la maladie :

1 - Les tendinites, localisées préférentiellement au niveau des

tendons d'Achille, favorisées ou non par la présence de xanthomes tendineux, sont très fréquentes. Pour notre compte, nous les avons trouvé 22 fois chez les hommes et 22 fois chez les femmes, soit respectivement 22 % et 42 %. Les autres territoires sont en règle épargnés, et nous avons seulement noté chez deux malades une tendinite du tricipital. Une telle fréquence montre que la tendinite fait partie intégrante du tableau clinique de la X.T.H.F., et mérite d'être distinguée de la "crise rhumatismale" avec laquelle elle est habituellement confondue, à moins que ce ne soit avec le diagnostic erroné de goutte. A l'inverse, une tendinite dont l'étiologie n'apparaît pas évidente, doit faire demander un bilan lipidique au même titre que la détermination des constantes biologiques habituelles.

2 - L'arthrite aiguë : d'étiologie non rhumatismale, non goutteuse, nous a semblé exceptionnelle, contrairement à ce qu'ont rapporté d'autres auteurs (39).

3 - La goutte : nous avons déjà parlé de cet aspect du problème, et nous y reviendrons dans le chapitre biologique. Contrairement à ce que l'on observe dans les hyperglycéridémies, la goutte est très rare, et nous ne pouvons, pour notre part, la retenir formellement que dans quatre cas.

4 - Nous avons recherché enfin si l'on pouvait voir, dans la X.T.H.F., un certain nombre de signes qui appartiennent plus particulièrement aux hyperglycéridémies :

- Les troubles digestifs, avec nausées, vomissements, troubles du transit, douleurs abdominales, peuvent se rencontrer, mais jamais nous n'avons mis en évidence de signes cliniques ou biologiques de pancréatite.
- L'hépato-splénomégalie apparaît rare. En tout cas, les caractères de l'hépatomégalie sont ceux d'un foie cirrhotique et non d'un foie stéatosique.
- L'asthénie : nous l'avons rencontrée 36 fois : 4 fois elle était suffisamment intense pour entraver l'activité physique du sujet.
- La somnolence post-prandiale a été notée 19 fois.

J - Tension artérielle :

Il ressort de notre étude une notion peu classique dans cette maladie ; c'est la fréquence de l'H.T.A. trouvée 42 fois supérieure à 16-9 (soit 27 % des cas). Huit fois, il s'agissait d'une H.T.A. sévère, avec minima supérieure à 12 et retentissement rénal et ophtalmologique débutant. Tous ces malades hypertendus n'avaient pas de surcharge pondérale importante ($>$20 %), ni d'antécédent familial d'H.T.A.

II - EXPRESSION CLINIQUE VASCULAIRE DE LA X.T.H.F. :

A - Complications ischémiques coronariennes :

L'athérosclérose coronarienne est, de l'avis de tous les auteurs, la complication la plus redoutable de par sa fréquence et sa précocité. Nous avons retenu comme manifestations d'insuffisance coronarienne :

- Les crises d'angine de poitrine d'effort, cliniquement typiques, associées ou non à des modifications électrocardiographiques.
- Les crises d'angine de poitrine de décubitus.
- Certaines crises douloureuses précordiales, atypiques cliniquement par leur localisation, leur irradiation, leur acuité, mais associées à des modifications évocatrices de l'E.C.G. standard ou après effort.
- L'existence de simples anomalies électriques, retrouvées sur plusieurs dérivations, du type ischémie ou ischémie-lésion sur l'E.C.G. standard ou après effort.
- L'infarctus du myocarde dans sa grande forme complète ou latente, découverte d'E.C.G. systématique.

1 - Fréquence :

La fréquence des manifestations coronariennes dans la X.T.H.F. apparaît ainsi considérable puisque :

- 72 patients, soit 47 % ont présenté une angine de poitrine
- 27 patients, soit 18 % ont présenté un infarctus du myocarde.

2 - Répartition en fonction de l'âge et du sexe : il est actuellement admis que, dans la population générale :

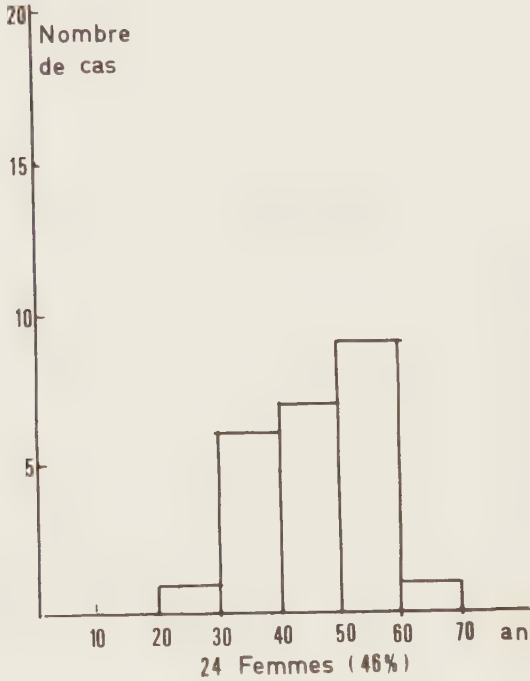
- la mortalité par coronaropathie est maxima entre 50 et 60 ans.
- l'âge moyen de survenue est d'environ 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.
- le sexe masculin est le plus fréquemment atteint (2 à 6 fois plus que le sexe féminin), cette différence tendant à s'amenuiser après la ménopause.

L'étude systématique de nos 152 patients fait ressortir un certain nombre de singularités :

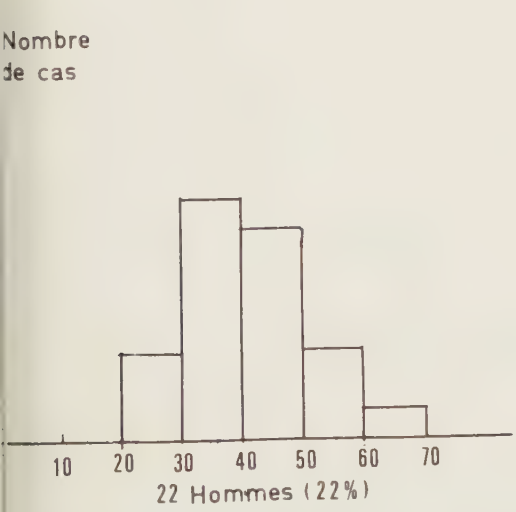
a) La précocité des manifestations coronariennes : la lecture de l'histogramme suivant révèle que :
(Tableau 3)

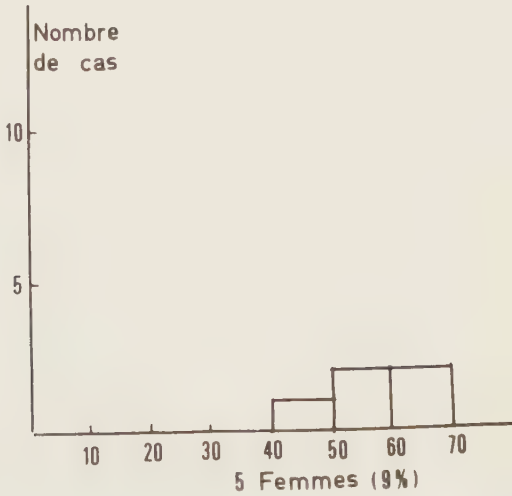
- l'âge moyen d'extériorisation de l'insuffisance coronarienne est voisin de 46 ans.

ANGOR



INFARCTUS





REPARTITION des COMPLICATIONS CORONARIENNES en FONCTION de l'AGE et du SEXE chez 152 SUJETS ATTEINTS de X.T.H.F.

- 33 % des sujets ont révélé leur insuffisance coronarienne avant l'âge de 50 ans.

b) La relative fréquence chez la femme, puisque :

- 24 malades, soit 46 % ont une coronaropathie
- et 14 malades, soit 27 % ont démasqué celle-ci avant l'âge de 50 ans. Il apparaît ainsi que la femme en période d'activité génitale n'est pas protégée contre le risque cardiaque

c) Il a malheureusement été impossible d'étudier :

- Le délai d'apparition entre les xanthomes tendineux et les manifestations coronariennes, la date de survenue des premiers étant dans la quasi totalité des cas ignorée.
- La durée de survie moyenne de l'angine de poitrine dans la X.T.H.F., faute d'un recul suffisant (puisque plus de 50 malades ont été dépistés depuis 1967).
- L'indice de mortalité de l'angor ou de l'infarctus du myocarde, puisque plusieurs malades n'ont pas été revus à la consultation depuis plusieurs années, et que nous ignorons ce qu'ils sont devenus.

B - Complications vasculaires cérébrales :

1 - Insuffisance vasculaire cérébrale : la fréquence des simples manifestations fonctionnelles suspectes d'ischémie cérébrale est difficile à préciser à la lecture des principaux travaux sur la X.T.H.F., car ils n'ont que rarement été recherchés systématiquement. Un interrogatoire minutieux de tout sujet atteint de X.T.H.F. a cependant montré à De GENNES et Coll. (36, 37) la place prépondérante de ces manifestations à l'intérieur du groupe des complications vasculaires.

Nous avons retenu les malades qui signalaient la présence d'au moins deux des symptômes suivants :

- céphalée postérieure matinale
- troubles transitoires de l'équilibre
- troubles oculo-moteurs et visuels
- vertiges vrais
- acouphènes
- accès de somnolence
- perte de connaissance à contexte vasculaire pur
- "drop-attack".

La sémiologie de l'insuffisance vertébro-basilaire mérite ainsi d'être précisée :

. Le type de céphalées habituellement rencontré chez nos malades est la céphalée occipitale matinale, apparaissant dans la 2ème partie de la nuit et ne cédant que lentement au cours de la journée. Mais rien n'est absolu et la céphalée peut être frontale ou temporale, son horaire variable.

. Les troubles de l'équilibration sont très fréquents, faits surtout de sensations vertigineuses, d'instabilité ou de déséquilibre lors de la marche. Ces troubles surviennent fréquemment ou sont exagérés lors des changements de position, les mouvements de rotation ou d'extension de la tête.

. Les troubles visuels à type de vision trouble, points noirs devant les yeux, sensations de mouches volantes sont fréquents. Plus significative encore est la survenue d'un scotome, d'une diplopie ou d'une amblyopie transitoire.

. Les troubles de la vigilance aboutissant à des inversions du rythme du sommeil avec insomnie nocturne et obnubilation diurne sont également fréquemment retrouvés, en particulier les accès de somnolence qui, contrairement aux hyperlipémies, surviennent ici à n'importe quel moment du nycthémère, et indépendamment de la période postprandiale.

. Des pertes de connaissance brutales et souvent répétées de ces sujets, à l'emporte-pièce, survenant à l'improviste et sans aucun signe de la série épileptique, doivent également être systématiquement recherchées lors de l'interrogatoire de ces malades, de même que la classique "drop-attack", caractéristique de l'ischémie vertébro-basilaire.

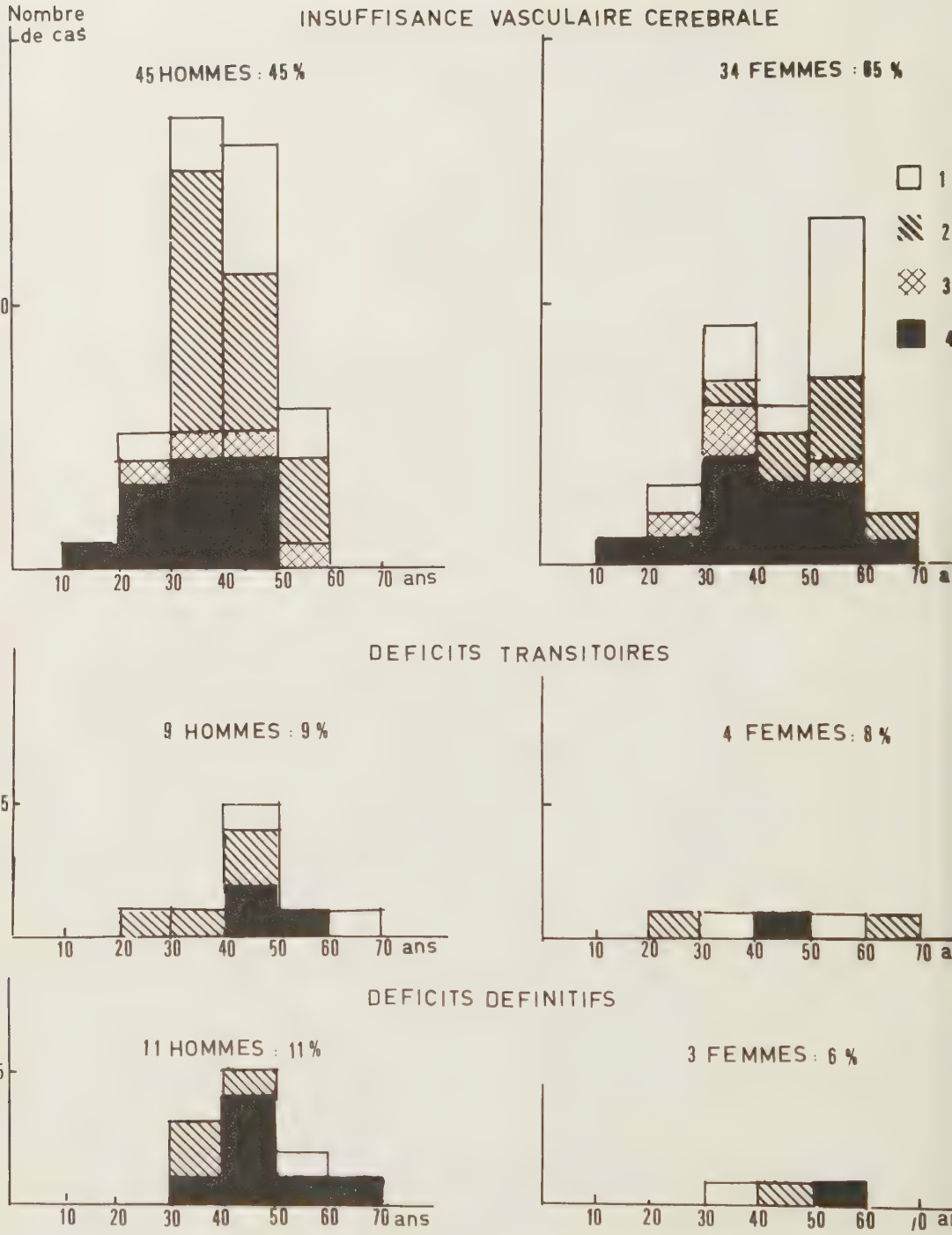
Ainsi analysée, l'insuffisance vasculaire cérébrale apparaît :

a) La manifestation la plus fréquente, puisque nous l'avons rencontrée chez 79 de nos patients, soit dans 52 % des cas,

b) Dans le sexe masculin, son incidence est seulement de 45 %, mais elle est spécialement précoce, puisque près de 3/4 des cas apparaissent entre 30 et 49 ans,

c) Dans le sexe féminin, son incidence est de 65 %, et sa distribution est bimodale, avec 2 maxima de fréquence : 30 - 39 ans d'une part, et 50 - 59 ans de l'autre.

La répartition des manifestations d'ischémie cérébrale en fonction de l'âge, du sexe, et de leur intensité est donnée par l'histogramme suivant : (1 désigne les patients présentant un seul signe fonctionnel, 2 la présence de deux signes, 3 la présence de trois signes, 4 désigne les malades présentant une très riche séméiologie ou ceux ayant eu des pertes de connaissance à contexte vasculaire pur). (Tableau 4).



REPARTITION des COMPLICATIONS VASCULAIRES CEREBRALES en FONCTION de l'AGE et du SEXE chez 152 SUJETS ATTEINTS de X.T.H.F.

2 - Déficits transitoires et définitifs : ils sont survenus dans la totalité des cas chez des malades qui présentaient depuis un certain temps déjà des manifestations fonctionnelles très suspectes d'ischémie cérébrale. Il est intéressant de signaler que :

- si les signes purement fonctionnels témoignent en règle d'une insuffisance du territoire vertébro-basilaire,
- le territoire intéressé par le ramollissement est en général le territoire carotidien, puisque :

. sur 13 déficits transitoires, il en est :

- 3 dans le territoire vertébro-basilaire
- 10 dans le territoire carotidien

. sur 14 déficits définitifs, il en est :

- 4 dans le territoire vertébro-basilaire
- 10 dans le territoire carotidien

autant que l'on puisse en juger d'après les données de l'examen neurologique.

D'après l'histogramme précédent, on peut noter :

- la plus grande fréquence dans le sexe masculin, avec une valeur modale se situant entre 40 et 49 ans,
- alors que le sexe féminin est très peu atteint, même après l'âge de la ménopause.

Dans tous les cas où une exploration artériographique a été entreprise (13 fois), on a remarqué :

- 4 fois une obstruction d'une artère vertébrale,
- 7 fois une obstruction ou une sténose athéromateuse avancée d'une carotide,
- chez 2 patients, cette exploration n'a pas permis de conclure.

Il apparaît donc dans tous les cas que la lésion causale siège sur les gros troncs artériels extra-crâniens : carotide primitive ou surtout les deux premiers centimètres de la carotide interne, ou bien vertébrale à son origine.

Là encore, il a malheureusement été impossible d'étudier :

- la durée de survie moyenne de l'insuffisance vasculaire cérébrale
- et l'indice de mortalité des déficits transitoires ou définitifs, faute de renseignements quant à la destinée de certains patients.

N.B. : Sur l'histogramme précédent, en ce qui concerne les déficits transitoires ou définitifs : le blanc témoigne d'une paralysie faciale et/ou aphasie, le quadrillé d'une monoplégie et le noir d'une hémiplégie.

C - Autres manifestations vasculaires ischémiques :

Celles-ci restent nettement en retrait vis-à-vis des complications précédentes :

1 - L'artérite des membres inférieurs : nous avons retenu, comme témoignant d'une insuffisance circulatoire artérielle des membres inférieurs :

- une abolition des pouls périphériques accompagnée d'une nette diminution de l'indice oscillométrique, isolée ou associée à :
- une claudication intermittente douloureuse d'effort ou des douleurs de décubitus.

Le dénombrement de ces cas en fonction de l'âge et du sexe fait ressortir :

- une nette prépondérance féminine : 20 % contre 11 % dans le sexe masculin.
- une moyenne de l'âge d'apparition supérieure de 10 ans pour les femmes par rapport aux hommes (comme pour les autres complications cardio-vasculaires).

Mais, même dans les artérites sévères, avec claudication intermittente bilatérale et périmètre de marche limité à moins de 100 mètres, nous n'avons observé aucun cas de gangrène.

	20-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	
Hommes	1	2	5	2	1	11 soit 11 %
Femmes			4	5	1	10 soit 20 %

2 - Autres artériopathies :

- Trois cas d'artérite mésentérique, concernant tous des hommes, ont été diagnostiqués sur une séméiologie douloureuse caractéristique et confirmés par artériographie.
- Aucun cas d'infarctus mésentérique ni d'autre infarctus viscéral n'a été rencontré.

Conclusion : L'étude récapitulative de toutes les manifestations cardio-casculaires fait ressortir que :

. L'insuffisance coronarienne a été décelée 77 fois :

- 19 fois isolée (17 hommes et 2 femmes)
- 42 fois associée à une atteinte cérébrale ischémique (26 hommes et 16 femmes)
- 4 fois associée à une artérite des membres inférieurs (3 hommes et 1 femme)
- 11 fois associée à une atteinte cérébrale et des membres (6 hommes et 5 femmes)
- 1 fois associée à une atteinte cérébrale, mésentérique et des membres (1 homme).

. Une insuffisance vasculaire cérébrale associée ou non à un accident majeur a été notée à 81 reprises :

- 26 fois isolée (14 hommes, 12 femmes)
- 1 fois associée à une artérite des membres (1 femme).

. Une artériopathie des membres inférieurs a été décelée 21 fois, dont 4 fois isolément (2 hommes et 2 femmes).

. Une artérite mésentérique a été relevée à 3 reprises, mais elle était à chaque fois associée à une autre atteinte vasculaire.

Au total, sur nos 152 patients, 108 ont présenté une ou plusieurs manifestations vasculaires ischémiques, et seuls 44 apparaissent indemnes de toute atteinte artérielle décelable cliniquement, soit 29 %.

III - EXPRESSION BIOLOGIQUE DE LA MALADIE

A - Bilan lipidique :

1 - Cholestérolémie :

Le cholestérol total a été dosé chez tous les malades par la méthode de GRIGAUT (40). La valeur normale trouvée chez l'adulte est de 2,40 g °/₀₀ ± 0,38 g °/₀₀, dans les conditions du laboratoire.

a) La répartition des valeurs de la cholestérolémie en g °/₀₀ en fonction du sexe, mais indépendamment de l'âge est donnée par le tableau et l'histogramme suivants :

	2,5 à 3	3 à 3,5	3,5 à 4	4 à 4,5	4,5 à 5	5 à 5,5	5,5 à 6	6 à 6,5	
Hommes	1 1	11 8	18 15	28 27	22 21	10 13	5 8	5 6	100
Femmes	0 1	1 4	8 8	12 14	10 11	10 7	7 4	4 3	52
	1	12	26	40	32	20	12	9	152

(page suivante : tableau 5).

On remarque que les valeurs modales pour les hommes et les femmes sont identiques, et s'inscrivent entre 4 et 4,5 g °/₀₀. Les effectifs théoriques, marqués dans le coin inférieur droit de chaque case, sont calculés en faisant le produit du total de la ligne par le total de la colonne divisés par l'effectif total. Dans ces conditions, on a : Chi 2 = 10,41 pour 7 degrés de liberté (ddl), d'où $p \simeq 0,20$. Il n'y a donc pas de différence significative du taux du cholestérol total en fonction du sexe. La valeur de la cholestérolémie ne diffère donc pas significativement chez les hommes et les femmes atteints de X.T.H.F.

b) La cholestérolémie étant variable dans les 2 sexes selon l'âge (7), nous avons essayé de faire la même étude que précédemment en divisant nos 152 malades en 3 groupes :

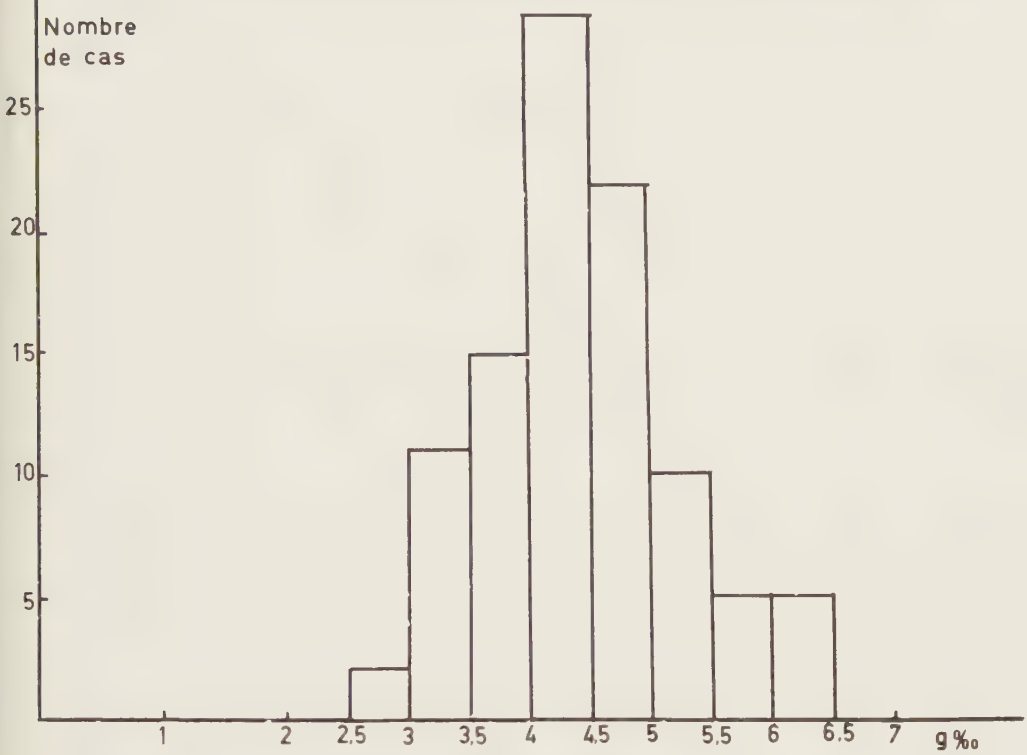
- sujets de moins de 40 ans :

	3 à 3,5	3,5 à 4	4 à 4,5	4,5 à 5	5 à 5,5	5,5 à 6	
Hommes	3 3	8 6	9 8	5 5	4 5	2 3	31
Femmes	1 1	2 2	1 2	1 1	2 1	2 1	9
	4	10	10	6	6	4	40

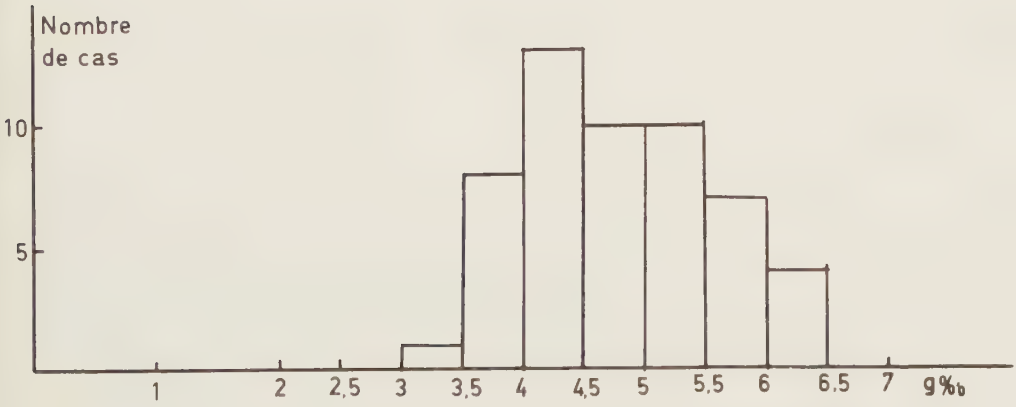
La valeur modale pour les hommes se situe entre 4 et 4,5 g °/₀₀, comme précédemment - (l'échantillon féminin n'étant pas suffisant doit être considéré comme non significatif).

Le Chi 2 de 3,05 pour 5 d.d.l. n'est pas significatif - La valeur de la cholestérolémie ne diffère donc pas significativement chez les

ETUDE DE LA REPARTITION DE LA CHOLESTEROLEMIE



Chez 100 sujets de sexe masculin atteints de X.T.H.F.



Chez 52 sujets de sexe féminin atteintes de X.T.H.F.

hommes et les femmes de moins de 40 ans atteints de X.T.H.F.

- sujets de 40 à 50 ans :

	3 à 3,5	3,5 à 4	4 à 4,5	4,5 à 5	5 à 5,5	5,5 à 6	6 à 6,5	
Hommes	3 3	8 7	17 16	8 9	3 3	1 1	1 2	41
Femmes	0 0	0 1	2 3	3 2	1 1	0 0	1 0	7
	3	8	19	11	4	1	2	48

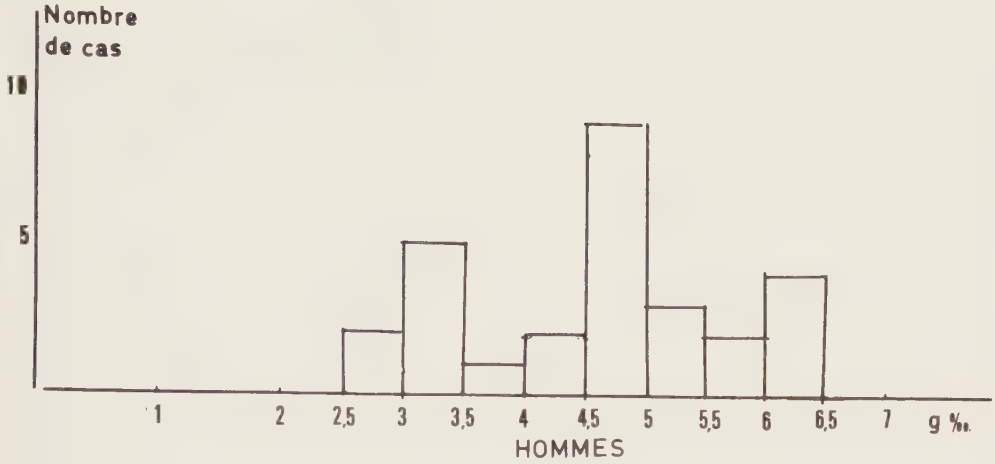
La valeur modale est de 4 à 4,5 g °/₀₀ pour les hommes, et de 4,5 à 5 g °/₀₀ pour les femmes. Le Chi 2 de 6,08 pour 6 d.d.l. n'est pas significatif.

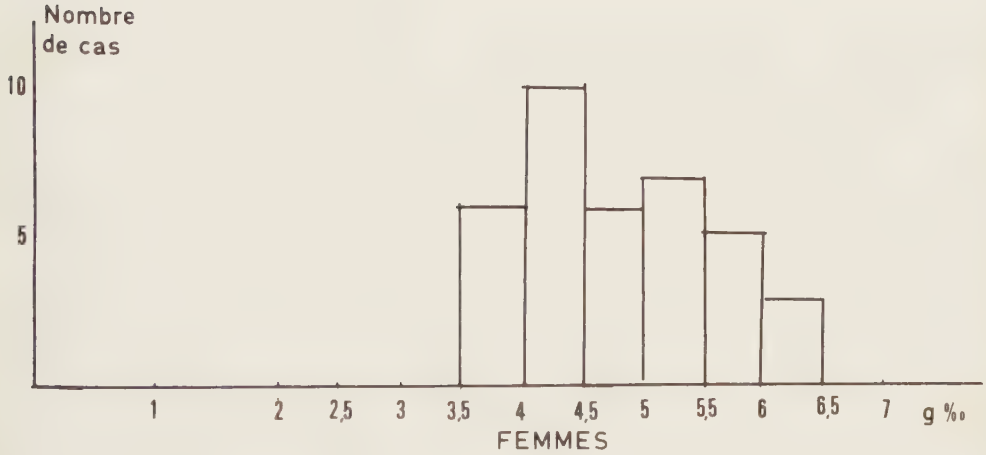
- sujets de plus de 50 ans :

	2,5 à 3	3 à 3,5	3,5 à 4	4 à 4,5	4,5 à 5	5 à 5,5	5,5 à 6	6 à 6,5	
Hommes	2 1	5 2	1 3	2 5	9 6	3 4	2 3	4 3	28
Femmes	0 1	0 3	5 4	10 7	6 9	7 6	5 4	3 4	36
	2	5	6	12	15	10	7	7	64

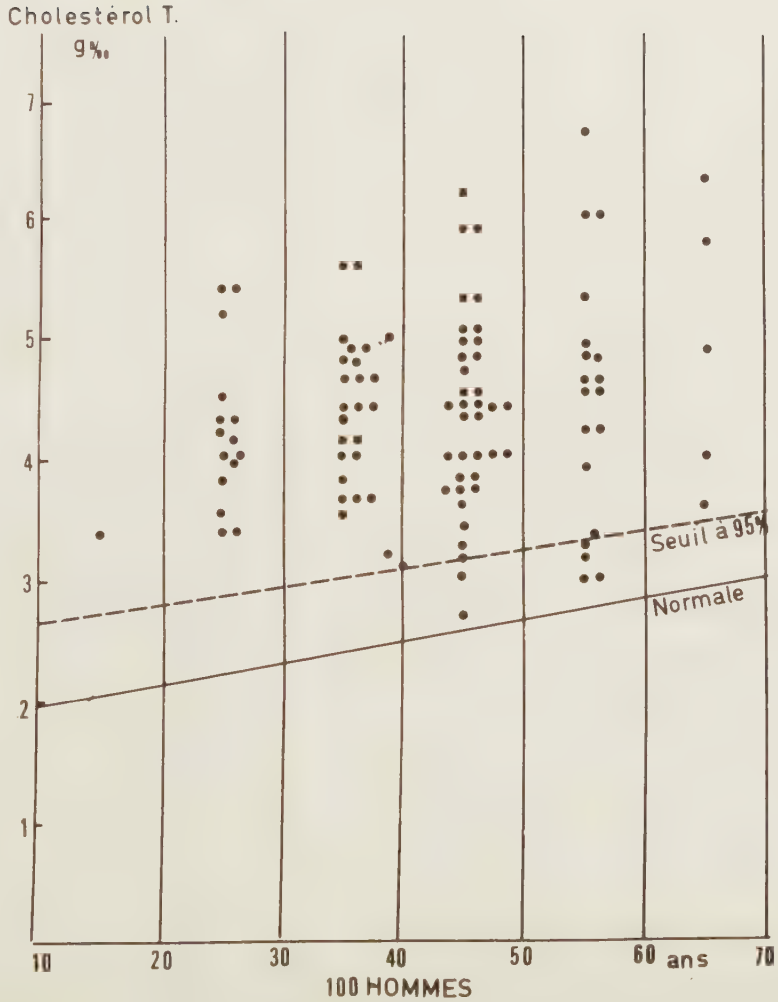
(Tableaux 6 et 7 : pages suivantes).

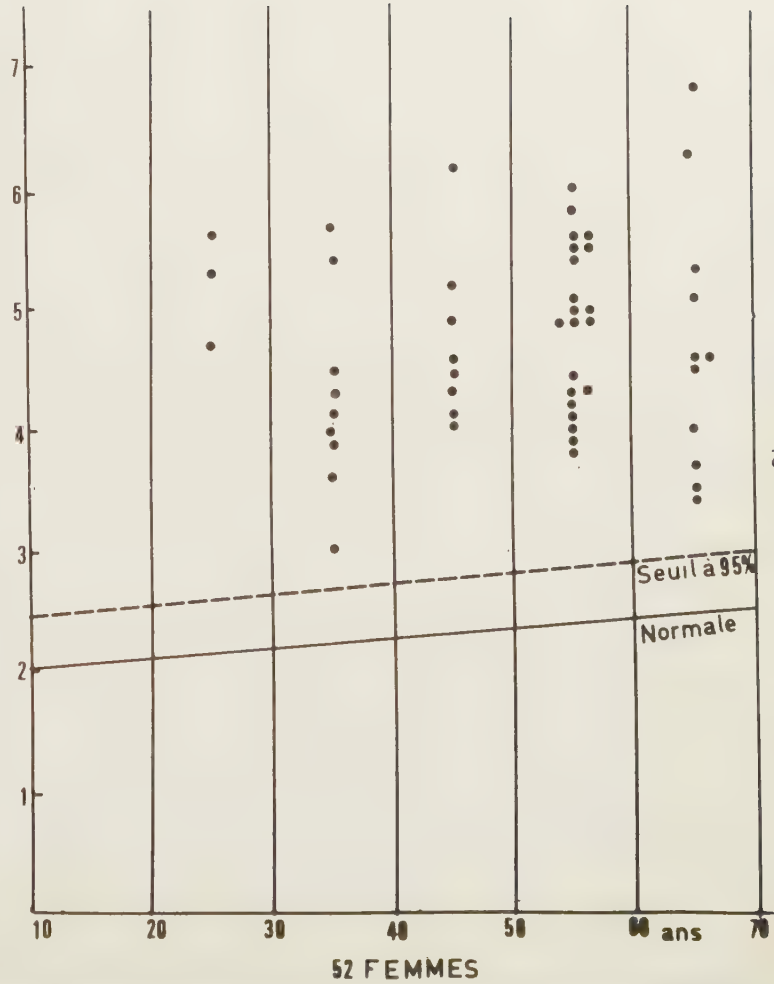
La valeur modale est entre 4,5 et 5 g °/₀₀ pour les hommes, et entre 4 et 4,5 g °/₀₀ pour les femmes. Le Chi 2 est de 18,64, ce qui donne $p < 0,01$ pour 7 d.d.l., donc significatif. Ceci peut paraitre surprenant, mais il ressort cependant de cette étude que les femmes âgées de plus de 50 ans ont des cholestérolémies supérieures à celles des hommes du même âge atteints de X.T.H.F.. Il est intéressant de remarquer, si l'on se réfère à l'histogramme suivant, que la distribution des femmes est proche de la courbe de GAUSS, alors que la distribution des hommes est plus dispersée.





ETUDE de la REPARTITION de la CHOLESTEROLEMIE chez 65 SUJETS des 2 SEXE
AGES de PLUS de 50 ANS ATTEINTS de X.T.H.F.


Cholestérol T.
g‰
7
6
5
4
3
2
1
Seuil à 95%
Normale
10
20
30
40
50
60
ans
70
100 HOMMES


7
6
5
4
3
2
1
Seuil à 95%
Normale
10
20
30
40
50
ans
70
52 FEMMES

c) La moyenne générale de la cholestérolémie est la suivante :

- chez les hommes : m = 4,37 ± 0,81 g °/₀₀
- chez les femmes : m = 4,75 ± 0,80 g °/₀₀

2 - Les lipides totaux :

Tous les dosages ont été effectués selon la méthode de CHABROL et CHARONNAT (18). Les valeurs normales dans le laboratoire sont inférieures ou égales à 8,50 g °/₀₀.

La répartition selon le sexe est donnée par les 2 histogrammes suivants.

Tableau de contingence :

	7,5 à 8 g°/₀₀	8 à 8,5	8,5 à 9	9 à 10	10 à 11	11 à 12	12 à 14	14 à 16	16 à 18	18 à 20	
Hommes	0 1	1 1	1 1	8 6	6 7	11 9	33 30	24 26	4 8	5 5	93
Femmes	1 0	0 0	0 0	2 4	5 4	3 5	13 16	17 15	8 4	2 2	51
	1	1	1	10	11	14	46	41	12	7	144

(Tableau 8 : page suivante).

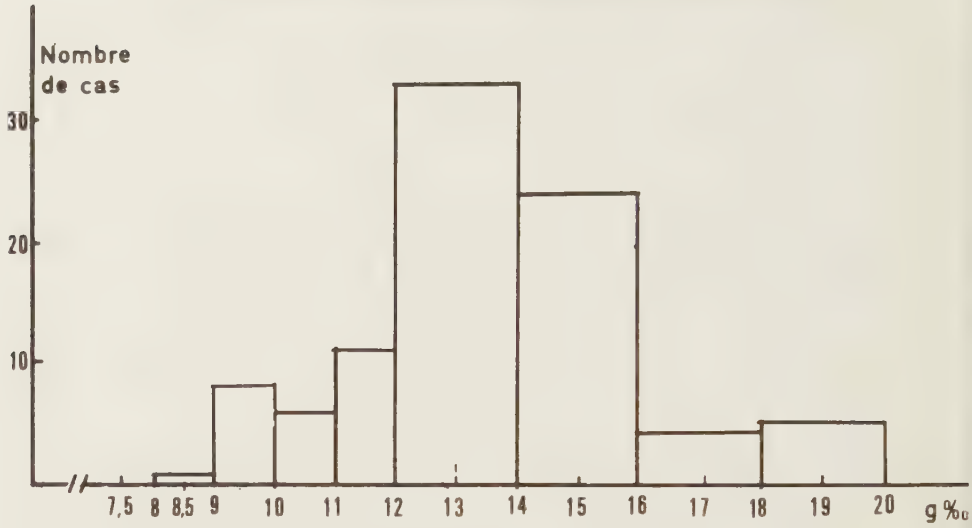
La valeur modale pour les hommes se situe entre 12 et 14 g/l., alors que celle des femmes est entre 14 et 16 g/l.

Pour un Chi 2 = 12,59 et 9 d.d.l., on a p aux environs de 0,20, c'est-à-dire que le taux des lipides totaux diffère peu chez les hommes et les femmes, la valeur plus élevée dans le sexe féminin apparaissant peu significative.

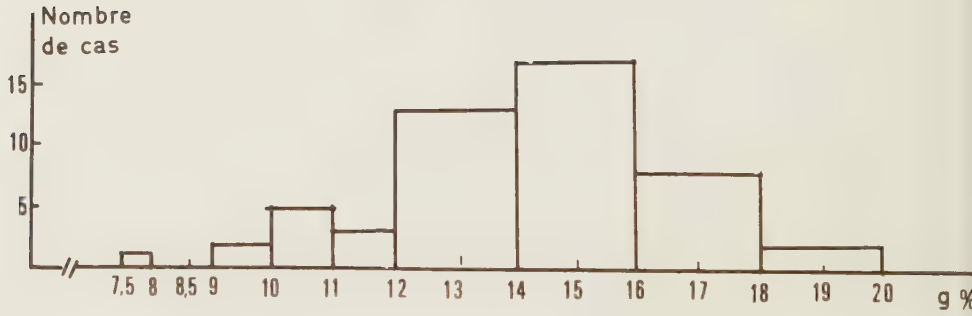
La moyenne générale des lipides totaux que nous avons trouvé est :

- chez les hommes : m = 13,11 ± 2,86 g °/₀₀
- chez les femmes : m = 13,78 ± 2,41 g °/₀₀

ETUDE DE LA REPARTITION DES LIPIDES TOTAUX



Chez 93 Hommes atteints de X.T.H.F.



Chez 51 Femmes atteintes de X.T.H.F.

3 - Test de KUNKEL-PHENOL :

Ce test a été effectué, selon la méthode de KUNKEL (qui apprécie la concentration du sérum en béta-lipoprotéines) à 134 reprises : 86 hommes et 48 femmes. La valeur normale pour le laboratoire est inférieure ou égale à 40 degrés Vernes.

La répartion des valeurs de ce test selon le sexe est donnée par les 2 histogrammes suivants :

(Tableau 9 : page suivante)

Tableau de contingence :

	20 à 40	40 à 60	60 à 80	80 à 100	100 à 120	120 à 140	140 à 160	> 160	
Hommes	5 3	15 13	29 27	19 22	15 15	1 2	2 3	0 1	86
Femmes	0 2	6 8	13 15	15 12	9 9	2 1	2 1	1 0	48
	5	21	42	34	24	3	4	1	134

La valeur modale pour les hommes se situe entre 60 et 80 degrés Vernes et entre 80 et 100 pour les femmes.

Pour un Chi 2 = 8,13 et 7 d.d.l., on a p aux environs de 0,30. La différence de la valeur du Kunkel Phénol chez les hommes et les femmes n'est donc pas vraiment significative. (Tableau 10, page suivante).

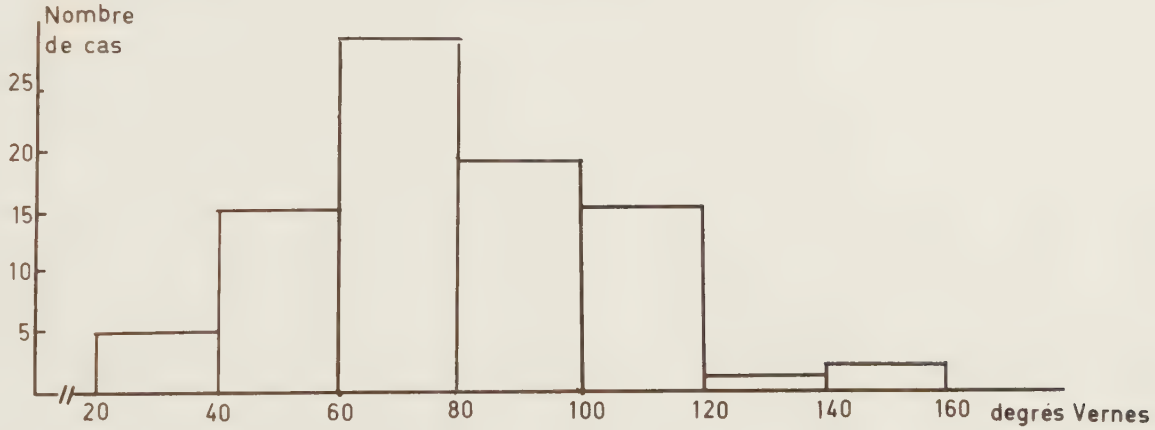
La moyenne générale de la valeur du test de KUNKEL-PHENOL est :

- chez les hommes : 75 $\pm$ 25 degrés Vernes
- chez les femmes : 89 $\pm$ 29 degrés Vernes

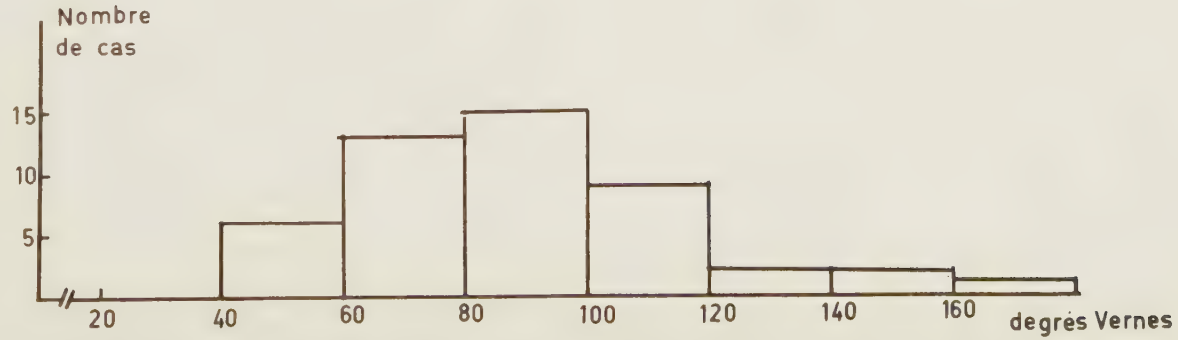
4 - La Triglycéridémie :

Lorsque l'on connait le taux du cholestérol total et la valeur des lipides totaux, point n'est besoin de faire un dosage des triglycérides. En effet, la règle suivante est absolue : si le chiffre des lipides totaux est inférieur à 3 fois le chiffre du cholestérol total, il s'agit d'une hypercholestérolémie pure ; dans le cas contraire, il s'agit d'une hyperglycéridémie ou hyperlipémie. Il peut cependant arriver que, dans des

ETUDE DE LA REPARTITION DES VALEURS DU TEST DE KUNKEL_PHENOL

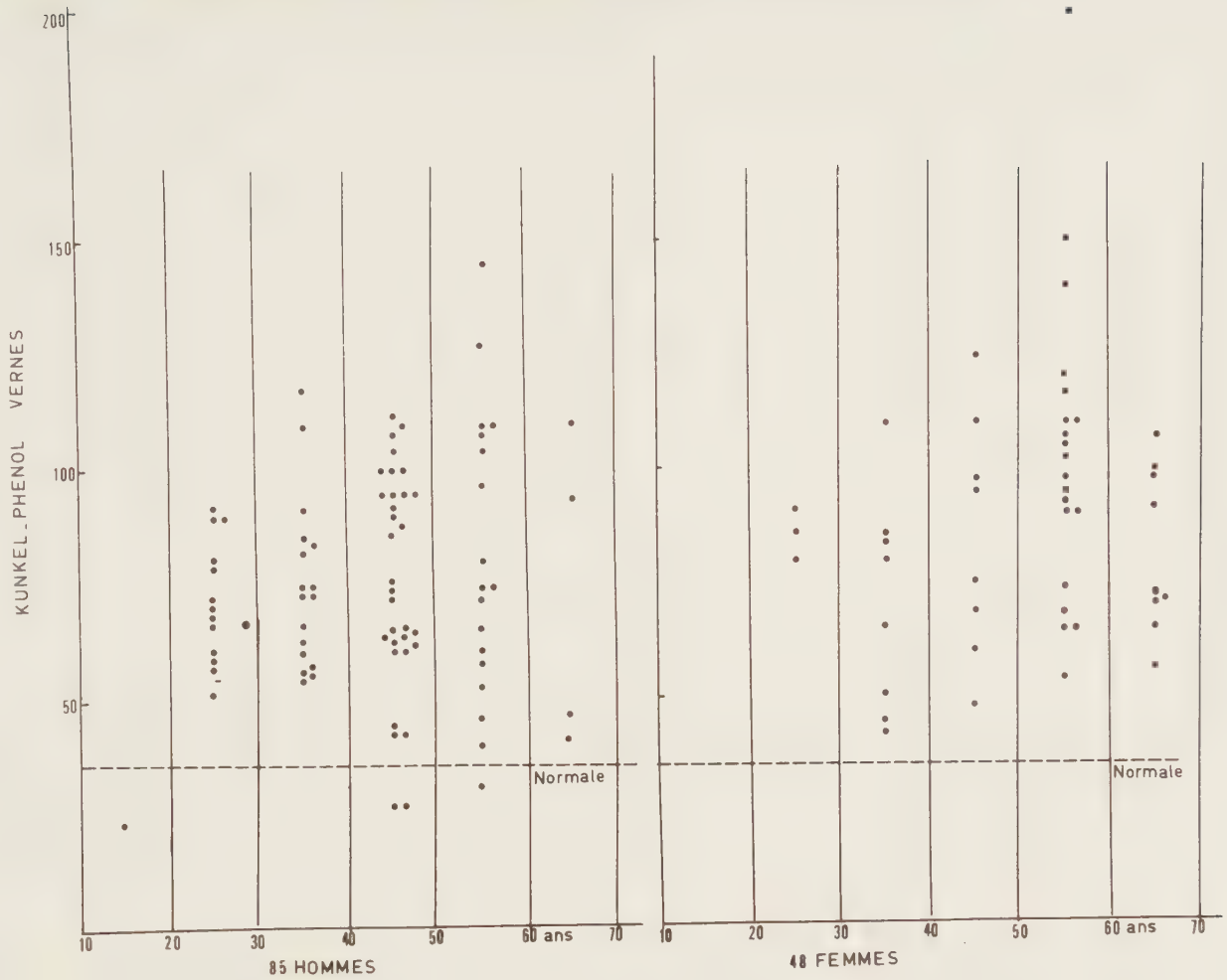


Chez 86 Hommes atteints de X.T.H.F.



Chez 48 Femmes atteintes de X.T.H.F.

REPARTITION des TAUX du TEST de KUNKEL_PHENOL en FONCTION de l'AGE dans l'X.T.H.F.



xanthomatoses réellement tendineuses, les triglycérides soient légèrement augmentés, mais ce trouble est rapidement contrôlé par un régime adéquat.

Le dosage des triglycérides a été effectué selon la méthode colorimétrique de VAN HANDEL et ZILVERSMIT (96), les valeurs normales pour le laboratoire étant inférieures ou égales à 1,50 g °/₀₀. Les triglycérides ont été trouvées supérieurs à cette valeur occasionnellement à 13 reprises (concernant tous des hommes). Mais si l'on tient compte de l'âge, on constate que le dépassement est beaucoup plus fréquent (la droite figure la régression de la triglycéridémie en fonction de l'âge et du sexe : étude faite dans le laboratoire chez 200 sujets normaux). (Tableau 11 : page suivante)

La moyenne générale de la triglycéridémie est :

- pour les hommes : $1,16 \pm 0,51$ g °/₀₀
- pour les femmes : $0,96 \pm 0,36$ g °/₀₀

5 - La phospholipidémie :

a été dosée dans 60 cas par la méthode de ZILVERSMIT (103), la valeur normale pour le laboratoire étant inférieure ou égale à 2,50 g °/₀₀. Tous les résultats confirment que le taux des phospholipides est parallèle au taux du cholestérol total, le rapport $\frac{CT}{PL}$ étant en général voisin de 0,70 à 0,80 dans chacun de nos cas de X.T.H.F. (Tableau 12 : page suivante)

La moyenne générale de la phospholipidémie est :

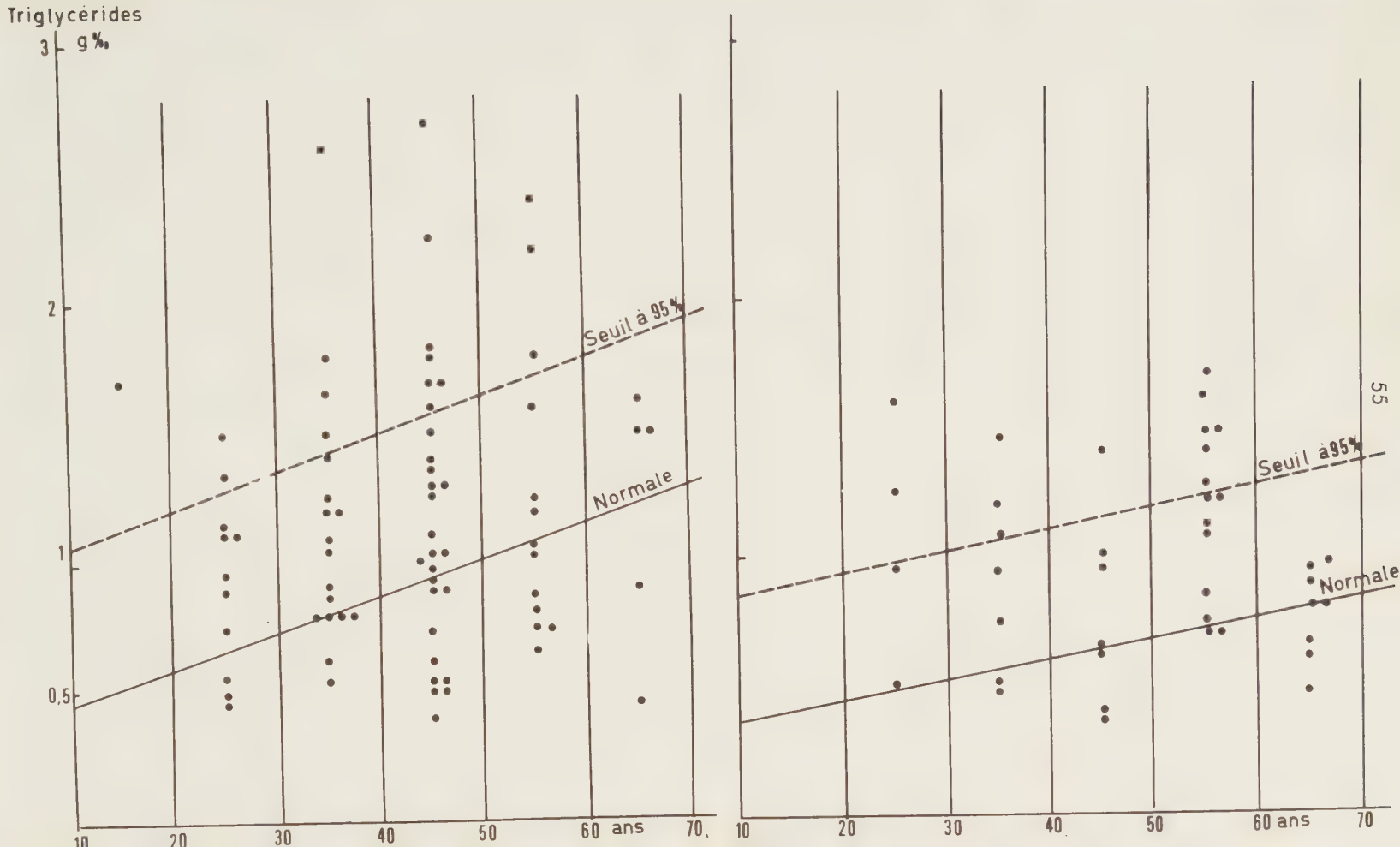
- chez les hommes : $m = 3,76 \pm 0,64$ g °/₀₀
- chez les femmes : $m = 4,15 \pm 0,73$ g °/₀₀

6 - La Densité optique (D.O.) :

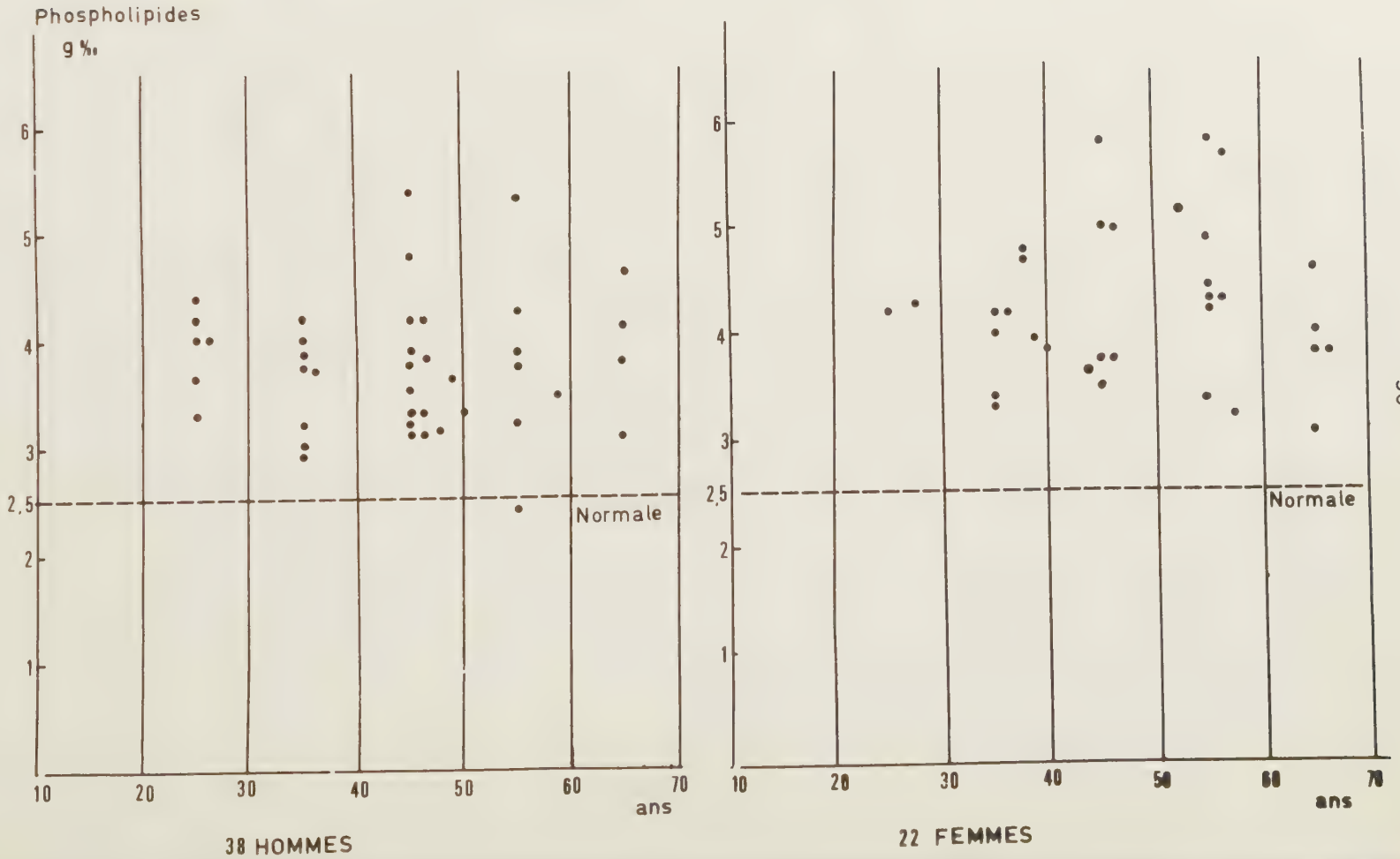
a été mesurée dans la quasi totalité des observations, et s'est révélée dans tous les cas normale (c'est-à-dire inférieure ou égale à 0,100 : la mesure étant effectuée après 14 heures de jeûne à 630 $\mu\mu$ et après deux centrifugations). Ceci confirme la parfaite solubilité de la surcharge lipoprotéique incriminée et l'absence régulière de toute surcharge lipidique associée, même éphémère, susceptible de donner un aspect opalescent au sérum.

7 - Les acides gras libres, dosés dans 6 cas par la méthode de DUNCOMBE (22) se sont toujours révélés normaux (normale pour le laboratoire : inférieure à 0,40 mEq/l).

REPARTITION des TAUX de TRIGLYCERIDES en FONCTION de l'AGE dans l'X.T.H.F.



REPARTITION des TAUX de PHOSPHOLIPIDES en FONCTION de l'AGE dans l'X.T.H.F.



B - Recherche de troubles associés du métabolisme :

1 - Des hydrates de carbones :

La recherche de troubles de la glyco-régulation a été effectuée dans 65 cas de X.T.H.F., et l'on constate que :

- aucun cas de diabète franc (correspondant arbitrairement à une glycémie supérieure à 1,40 g °/₀₀) n'a été constaté.
- L'hyperglycémie provoquée (habituellement effectuée avec une dose de 1 gramme de glucose par kg) s'est révélée, fait inattendu, anormale dans 44 % des cas de X.T.H.F., les critères d'anomalies étant ceux de FAJANS et CONN, c'est-à-dire le dépassement de l'une des valeurs suivantes : 1,60 g °/₀₀ à 60 mn., 1,40 g °/₀₀ à 90 mn. et 1,20 g °/₀₀ à 120 mn. La responsabilité de ces anomalies n'a pu être en aucun cas imputée à une surcharge adipeuse excessive ou à un âge avancé.
- Dans 4 cas seulement, la réponse des AGL à l'HGP a été étudiée, et ce petit nombre d'examen ne peut autoriser à des déductions formelles pour l'instant. Ces 4 épreuves se sont révélées normales. Ce test ne semble donc pas, au moins pour la X.T.H.F., être plus sensible pour dépister les troubles de la glyco-régulation, que la simple étude de la cinétique du glucose.
- De même les dosages d'insulinémie (8 cas) sont trop peu nombreux pour autoriser des conclusions définitives. Aucune anomalie de l'insulinémie n'a cependant été enregistrée.

2 - Des purines :

L'acide urique a été dosé 75 fois (53 hommes et 22 femmes) par la méthode de FOLIN (27).

Le tableau de contingence montre la répartition suivante, avec les effectifs observés et les effectifs théoriques ou calculés.

	30 à 40 mg °/₀₀	40 à 50	50 à 60	60 à 70	70 à 80	80 à 90	
Hommes	4 6	5 8	21 18	13 11	5 6	5 4	53
Femmes	4 2	7 4	5 8	3 5	3 2	0 1	22
	8	12	26	16	8	5	75

La valeur modale se situe entre 50 et 60 mg °/₀₀ chez les hommes et entre 40 et 50 mg °/₀₀ chez les femmes.

Pour un Chi 2 = 10,99 et 5 d.d.l., on a p entre 0,05 et 0,10, c'est-à-dire que l'uricémie est légèrement différente, un peu plus élevée chez les hommes, mais la différence entre les deux sexes n'est pas vraiment significative.

Mais ce qui est intéressant à noter est que :

- si l'on admet 70 mg/l comme limite supérieure de la normale pour les hommes (valeur du laboratoire), 10 hommes sur 53 ont une hyperuricémie, soit 19 %.
- si l'on admet 60 mg/l comme limite supérieure de la normale pour les femmes, 6 femmes sur 22 ont une hyperuricémie, soit 27 %.

Ces pourcentages sont tels qu'ils éliminent toute coïncidence ; ce fait est capital à noter car l'hyperuricémie est un fait biologique bien connu dans les hyperglycéridémies, mais qui jusqu'alors a été obversé seulement de façon éparse et controversée dans le type II de la classification de FREDRICKSON. Il est curieux de constater que l'association à des crises de goutte n'est certaine que chez 4 patients.

3 - Etude de la fonction thyroïdienne :

La fonction thyroïdienne a été étudiée dans 31 cas de X.T.H.F., et certains de ces résultats ont déjà été publiés (32).

(Tableau page ci-contre)

Les résultats de cette étude apparaissent hétérogènes.

- En ce qui concerne la fixation thyroïdienne, si l'on excepte 3 cas de saturation iodée, elle est normale dans la majorité des cas (14 sur 21). Dans 4 cas cependant, les chiffres de fixation ont nettement dépassé la normale, et dans 3 de ces cas (qui appartiennent à la même famille) il y a un turn-over de la thyroxine nettement accéléré, plaidant en faveur d'un trouble de l'hormonogénèse thyroïdienne, vraisemblablement compensé du fait des valeurs normales du PBI, du BEI et du Test de Hamolsky. Dans 3 cas, la fixation est nettement abaissée, et le PBI est normal excluant ainsi une saturation iodée (dans 2 de ces cas, le test de QUERIDO ramène la fixation à des valeurs normales). Dans les 3 cas de saturation iodée, l'insuffisance thyroïdienne a été exclue par la valeur normale du test de Hamolsky.

- La mesure de l'indice hormonal radio-marqué n'a montré aucune déviation vis-à-vis de la moyenne normale (0,32 à la 48ème heure).

Tests pratiqués	Nombre de cas	Résultats dans la zone normale	Résultats dans la zone hypothyroïdienne	Résultats dans la zone hyperthyroïdienne
Fixation I^{131}	21 (+ 3 saturations)	14	3	4
Indice de conversion hormonale	6	6	0	0
PBI BEI	20 (+ 2 saturat.)	19	1	0
Durée de demi-vie de la T_4 marquée	13	7	2	4
Hamolsky	20	16	4	0
Métabolisme basal	20	16	4	0
Saturation iodée	3 (lipiodol)	Hamolsky normaux		
Troubles de l'hormonogénèse	3		2 Hamolsky	

- Le dosage du PBI est normal dans 19 cas sur 20 (4 à 8 γ /100 ml.). Il est abaissé à 3,5 γ % dans 1 cas, et élevé dans 2 cas de saturation iodée.

- L'étude de la demi-vie de la T_4 marquée, faite 13 fois s'est révélée normale à 7 reprises. Dans 3 cas cependant, elle était accélérée, et dans 2 cas elle était allongée. Il existait dans ce dernier cas, une légère hypothyroïdie (confirmée par les autres tests), mais l'opothérapie thyroïdienne à petites doses n'a pas été capable de corriger l'hypercholestérolémie.

- Le Test de Hamolsky a été normal 16 fois sur 20.

Il semble donc que l'on puisse affirmer l'absence de dysfonction thyroïdienne dans la X.T.H.F.. Les quelques anomalies, uniquement rencontrées dans la zone hypothyroidienne, ne sont que des rencontres fortuites. L'hypothyroïdie peut certes majorer l'hypercholestérolémie de la X.T.H.F., mais elle ne peut être impliquée dans le trouble métabolique de base.

C - Epreuves biologiques plus particulières :

1 - L'électrophorèse des lipoprotéines : selon la technique de LEES et HATCH (56) a été pratiquée dans 52 cas. Elle confirme dans tous les cas (sauf un où il y avait une pré béta lipoprotéine au cours d'une forme cutanéo-tendineuse avec hyperglycéridémie transitoire aisément réduite par le régime) le diagnostic de Type II de la classification de FREDRICKSON en objectivant l'augmentation nette, franche et isolée de la bande des béta-lipoprotéines.

2 - L'Ultra-centrifugation préparative des lipoprotéines : pratiquée dans 14 cas de formes communes de X.T.H.F. grâce à l'obligeance du Docteur LAUDAT, montre une augmentation élective des béta-lipoprotéines lourdes dont la densité de flottaison se situe entre 1,019 et 1,063. Dans la forme classique, hétérozygote, de cette maladie, l'étude des alpha-lipoprotéines ($d < 1,210$) se révèle normale. En aucun cas nous avons observé une augmentation des béta-lipoprotéines légères ($d < 1,019$), ni une augmentation des lipoprotéines très légères ($d < 1,006$). Mais il s'agit ici d'une technique délicate, nécessitant un appareillage coûteux, et qui n'est absolument pas nécessaire pour le diagnostic de X.T.H.F.

3 - Dosage de l'activité lipoprotéine-lipase :

Il est aujourd'hui classique de considérer la diminution ou l'effondrement de l'activité lipoprotéine-lipase in vitro comme le défaut enzymatique spécifique de l'hyperchylomicronémie ou type I de la classification de FREDRICKSON.

La technique employée dans le laboratoire est celle de FREDRICKSON, ONO et DAVIS : on injecte 1/10 d'unité d'Héparine par kilo de poids. Un prélèvement sanguin est effectué 10 mn après l'injection, puis les dosages d'acides gras libérés sont effectués in vitro, respectivement 15 mn., 30 mn. et 45 mn. sur le plasma du sujet et sur un plasma témoin : (0,2 ml. de plasma sont ajoutés à 0,5 ml. de tampon albumine de SO_4 $(NH_4)_2$ 0,1 molaire à pH 8,4 et 0,3 ml d'intralipide à 20 % qui constitue le substrat lipidique). On trace alors la courbe de la quantité d'acides gras libérés en fonction du temps. La valeur normale pour le laboratoire se situe entre 0,30 et 0,40 μ Eq/ml/mn. A titre de contrôle, un tel dosage a été effectué chez 3 de nos malades : 0,41, 0,47 et 0,40 μ Eq/ml/mn.

Il est à noter qu'une valeur élevée de PHLA n'a pas de substratum pathologique bien défini, encore qu'on puisse l'observer avec une certaine fréquence dans les hyperlipémies alcoolo-dépendantes ; de même une valeur très basse a été retrouvée dans certains cas d'hypothyroïdie primitive (De GENNES et Melle TRUFFERT : 3 cas entre 0,10 et 0,15 μ Eq/ml/mn.).

4 - Dosages lipidiques effectués respectivement après 10 et 12 heures de jeûne complet :

Cet examen, facile à pratiquer, est d'un bon appoint pour différencier l'hypercholestérolémie essentielle et l'hyperglycéridémie.

- Chez un sujet normal, les taux sont identiques dans les 2 échantillons.
- Il en est de même chez les sujets atteints de Type II.
- Par contre, dans les hyperglycéridémies, les dosages donnent des valeurs plus basses à 12 h. qu'à 10 heures.

Une telle épreuve a été effectuée dans 4 de nos observations de X.T.H.F. commune. Les résultats, consignés dans le tableau ci-dessous, sont les suivants :

		D.O.	C.T.	T.G.	P.L.	L.T.	K.P.
Obs. SAL ..	10 h	0,080	4,5	1,60	3,70	13	75
	12 h	0,080	4,5	1,50	3,75	12,80	75
Obs. DUM..	10 h	0,080	4	0,5	3,10	12	75
	12 h	0,080	4	0,5	3,10	11,90	75
Obs. COR..	10 h	0,080	5,80	0,95	4	17,20	110
	12 h	0,080	5,80	0,90	4	17	108
Obs. BAR..	10 h	0,090	5,60	1,95	4,50	17	94
	12 h	0,090	5,50	1,86	4,25	16,40	90

D.O. : densité optique
C.T. : cholestérol total
T.G. : Triglycérides
P.L. : Phospholipides
L.T. : Lipides totaux
K.P. : Kunkel Phénol

5 - Epreuve d'Hyperlipémie provoquée :

Cette épreuve a été réalisée 2 fois. Elle consiste à apporter 1 gramme de graisse par kg de poids (sous forme de crême fraîche qui contient 25 % de graisses saturées), et à suivre les valeurs des lipides totaux et des triglycérides pendant un temps donné. Chez le sujet normal, le pic d'hyperlipémie est précoce, se situant entre 2 et 6 heures après l'absorption, et les chiffres de ces deux paramètres reviennent à la normale en 10 heures (les valeurs de cholestérol et de phospholipides ne sont pas modifiées pendant cette épreuve). Nos résultats sont les sui-

vants et le profil de la courbe obtenue coïncide avec la courbe du sujet normal :

	lipides totaux		triglycérides	
	1° OBS.	2° OBS.	1° OBS.	2° OBS.
Temps 0	12,30	11,80	1,35	0,58
1 heure	12,30	11,80	1,35	0,60
2 h.	15,50	15	2,75	2,60
4 h.	14,50	13,20	2,40	1,44
6 h.	13,20	12,40	2,10	1,38
8 h.	12,60	11,90	1,35	0,88
10 h.	12,30	11,70	1,35	0,58

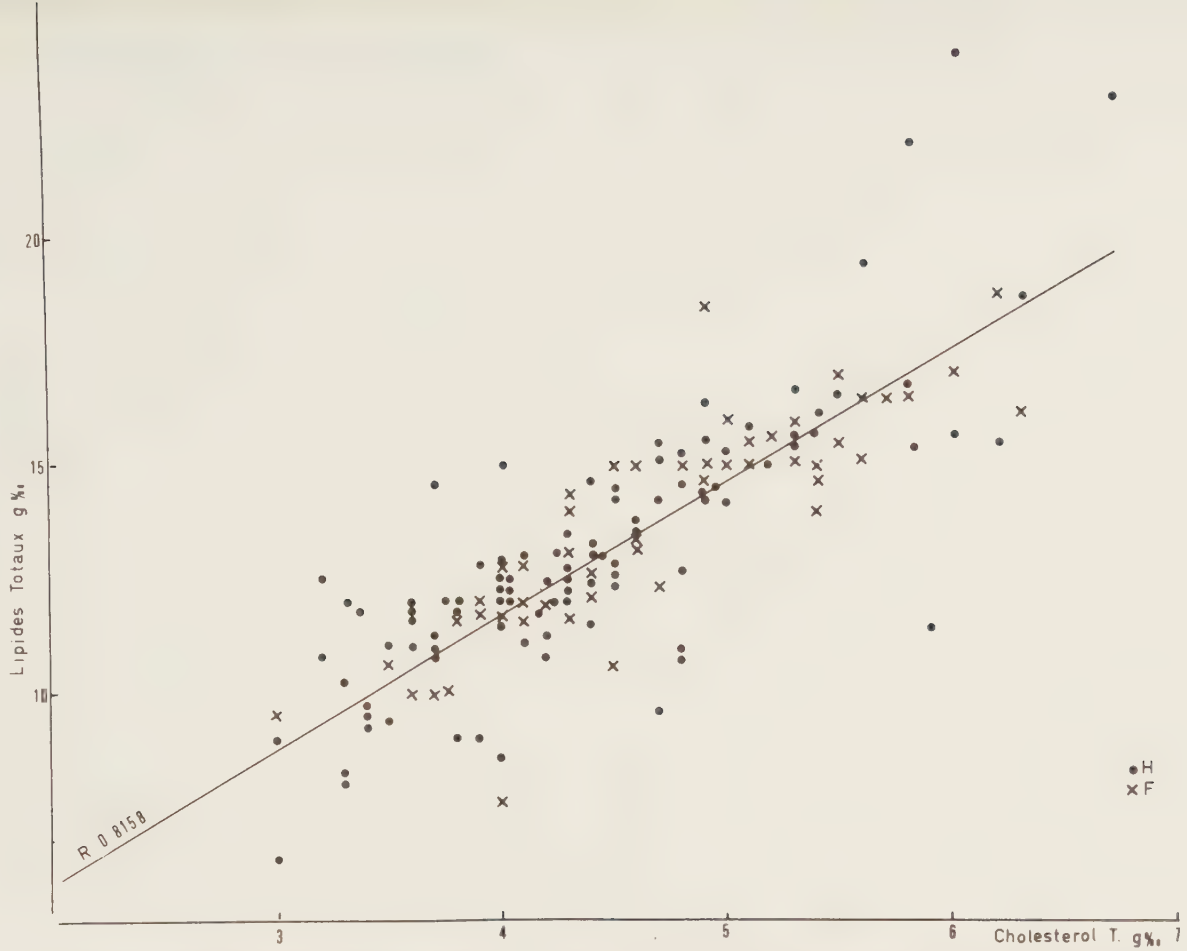
D - Recherche d'une corrélation entre les différents paramètres biologiques.

Nous voudrions terminer ce chapitre biologique par l'étude de la recherche d'une liaison statistiquement significative entre différents paramètres biologiques :

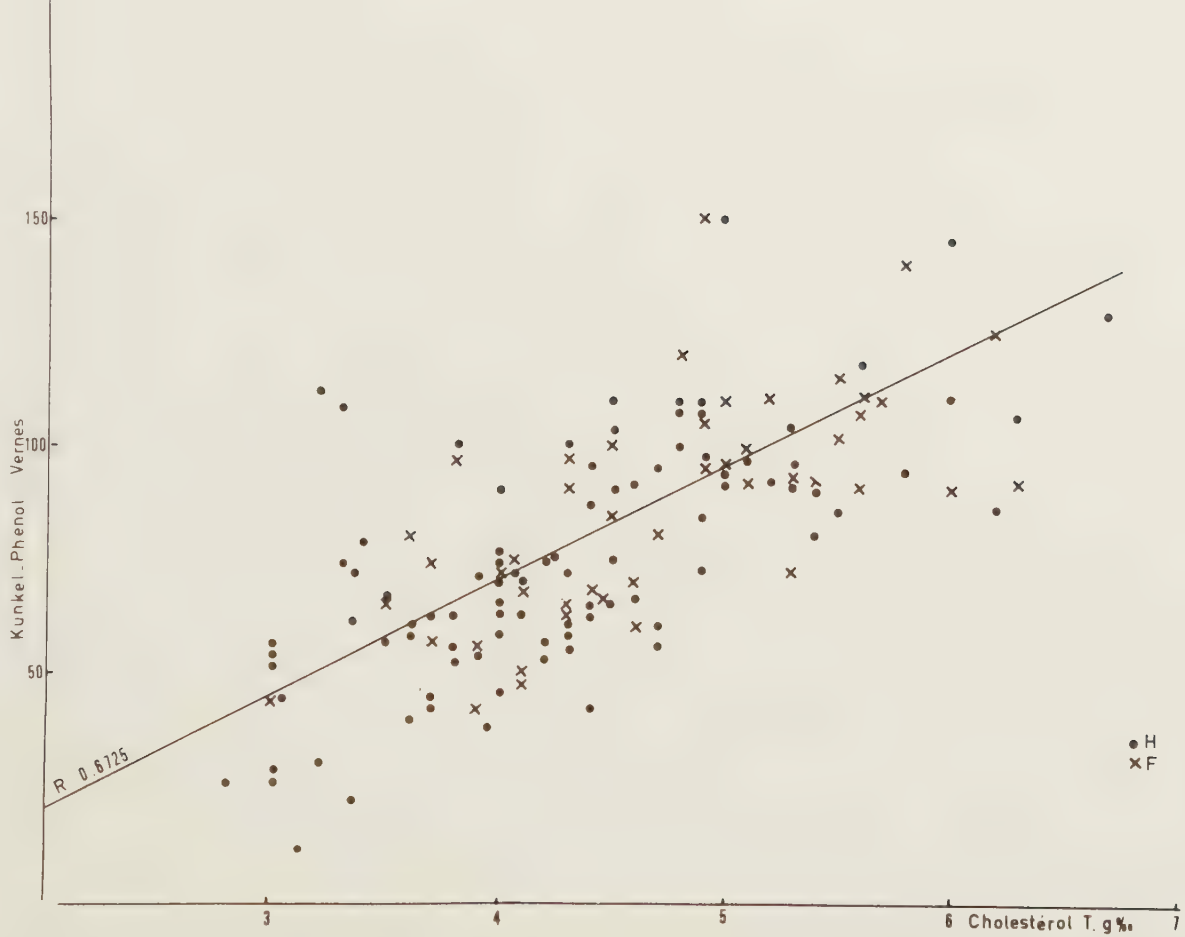
- 1) La répartition des valeurs des lipides totaux en fonction de la cholestérolémie est donnée par la courbe suivante : (R : 0,8158) (Tableau 13 : page suivante)

- 2) Répartition des valeurs du Kunkel-Phénol en fonction de la cholestérolémie : (cf. fig. suivante). (R = 0,6.725) (Tableau 14 : page suivante)

- 3) Répartition des phospholipides en fonction de la cholestérolémie : le dosage des phospholipides n'est absolument pas nécessaire pour confirmer le diagnostic de X.T.H.F., puisque son taux suit d'assez près celui du cholestérol chez le sujet normal et dans la X.T.H.F.. Nous avons voulu vérifier ce fa.t dans notre série de malades - Mais, comme il s'agit d'un dosage assez difficile à réaliser et qui est effectué de façon courante dans le laboratoire seulement depuis 4 ans, cette étude ne porte que sur 60 sujets.



ETUDE de la CORRELATION entre les LIPIDES TOTAUX et la CHOLESTEROLEMIE dans l'X.T.H.F. (95 H_50 F) et DROITE de REGRESSION



ETUDE de la CORRELATION entre le TAUX du TEST de KUNKEL_PHENOL et de la CHOLESTEROLEMIE dans l'X.T.H.F. (85 H_48 F) et DROITE de REGRESSION

Cholestérol / Phospholip.	2,5 à 3	3 à 3,5	3,5 à 4	4 à 4,5	4,5 à 5	5 à 5,5	5,5 à 6	6 à 7	
2 à 2,5	1	0	0	0	0	0	0	0	1
2,5 à 3	0	0	1	0	0	0	0	0	1
3 à 3,5	0	2 1	7 3	4 5	1 3	0 2	1 1	0 1	15
3,5 à 4	0	0 1	1 3	10 5	4 3	1 2	0 1	0 1	16
4 à 4,5	0	0 1	2 3	4 6	4 3	5 2	2 2	1 1	18
4,5 à 5	0	0	0 1	0 1	0 1	2 1	1	1	4
5 à 5,5	0	0	0 1	1 1	1 1	0	0	1	3
5,5 à 6	0	0	0	0 1	0	0	1	1	2
	1	2	11	19	10	8	5	4	60

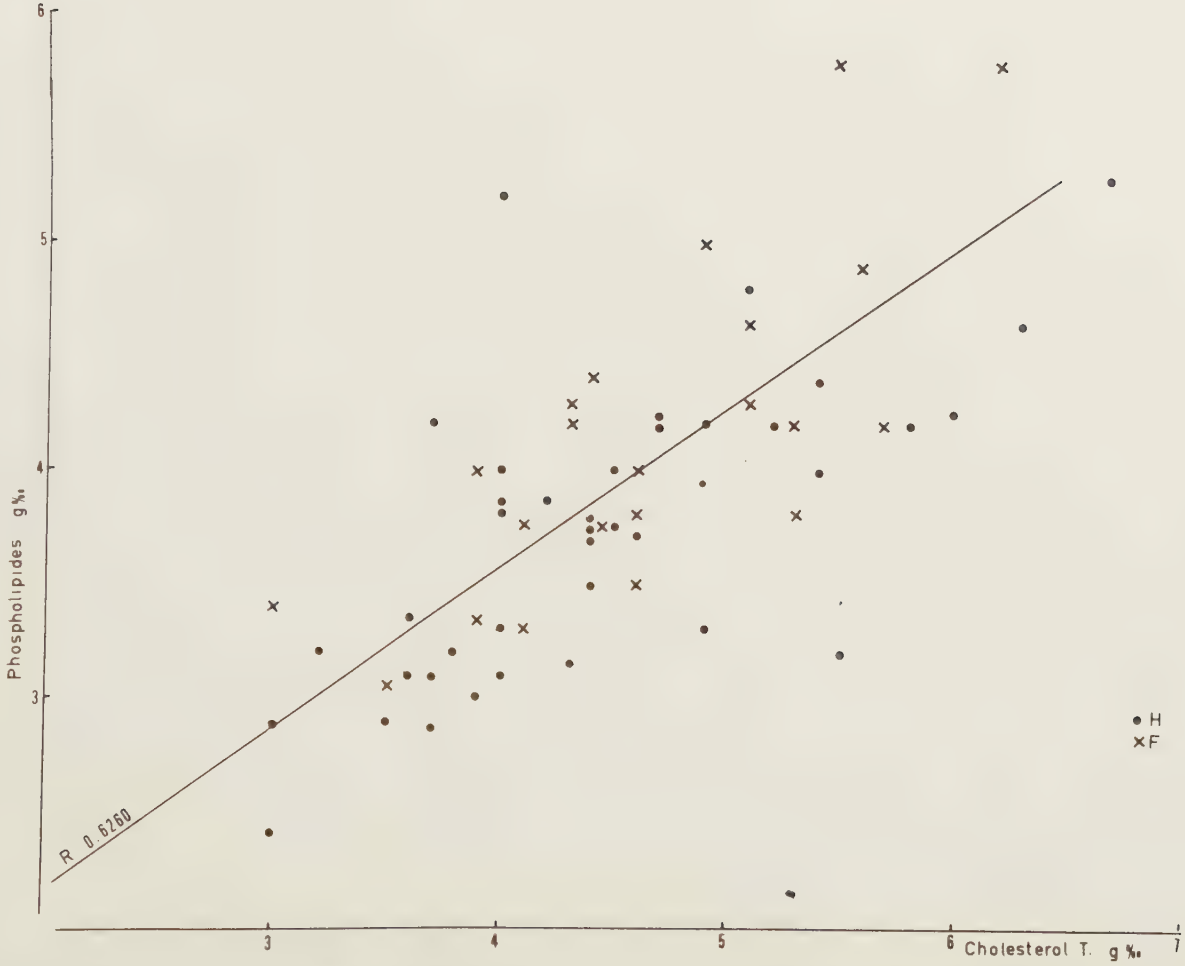
Pour Chi 2 = 121,459 et 49 d.d.l., on a $p < 0,001$. La liaison est donc très significative. Ce fait, qui est visible dès la lecture du tableau, est encore confirmé de façon éclatante par la courbe phospholipides = f (Cholestérol total) et par le calcul de la droite de régression. (R = 0,6.260). (Tableau 15 : page suivante).

- 4) Etude de la relation entre béta et alpha lipoprotéines :

Dans les différentes publications concernant la X.T.H.F., les alpha lipoprotéines sont signalées comme étant normales. Dans les formes homozygotes de X.T.H.F. (voir plus loin), nous avons contribué à mettre en évidence une diminution, voire une disparition des alpha, non signalée jusqu'à présent. En ce qui concerne la forme commune de X.T.H.F., l'étude de l'éventuelle variation en sens inverse des béta et des alpha lipoprotéines montre que :

- chez les femmes : p n'est pas significatif (Chi 2 = 5,6 et 4 d.d.l.)
- chez les hommes : p n'est pas significatif (Chi 2 = 0,74 et 4 d.d.l.)

Ceci confirme donc qu'il y a dans la X.T.H.F., du moins dans la forme commune une variation des béta-lipoprotéines indépendamment des alpha-



ETUDE de la CORRELATION entre les PHOSPHOLIPIDES et la CHOLESTEROLEMIE dans l' X.T.H.F. (38 H - 22 F) et DROITE de REGRESSION

lipoprotéines. Mais bien qu'il n'y ait pas de liaison statistiquement significative entre ces deux paramètres, il est important de noter que sur 52 électrophorèses (où les béta-lipoprotéines sont augmentées moyennement 15 fois et de façon très importante 37 fois), les alpha-lipoprotéines apparaissent un peu diminuées dans 25 cas et quasi-absentes dans 8 cas.

IV - RECHERCHE D'UNE LIAISON STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIVE ENTRE LES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Nous avons voulu terminer cette étude en étudiant la corrélation de plusieurs variables entre elles par le test de la régression multiple, puis par l'utilisation de l'analyse factorielle (Cf. plus loin).

Principe de la régression :

On choisit deux variables y et x (par exemple arc cornéen et année de naissance), et on porte les valeurs respectives en ordonnées et en abscisses. On trace la droite de régression ou "droite des moindres carrés" (qui passe par la moyenne et qui est telle que la somme des carrés des écarts à la moyenne est minimum). D'après ce test, on constate que :

- l'arc cornéen est d'autant plus marqué que les patients sont plus âgés.
- on peut prévoir l'arc cornéen d'après l'année de naissance : arc cornéen = 47,3 - 0,05 année de naissance.

On peut utiliser une troisième variable, par exemple les xanthomes des tendons d'Achille. On a alors un tri-axe, et c'est un plan (et non plus une droite) qui passera par le nuage de points. Mais si l'on trace un plan Q parallèle au plan P (x, y), on pourra étudier, à âge constant, la régression partielle : arc cornéen en fonction des xanthomes des tendons d'Achille.

La méthode utilisée ici est peu différente : c'est la "Stepwise Regression" ou "Régression pas à pas". Cette méthode consiste à :

- étudier d'abord indépendamment une variable choisie (ici l'arc cornéen) en fonction de chacune des autres variables ; nous avons pris ici 8 variables et avons étudié séparément :

. l'arc cornéen	en	fonction	du cholestérol
. "	"	"	des triglycérides
. "	"	"	de l'année de naissance
. "	"	"	du xanthélasma
. "	"	"	des xanthomes extenseurs des doigts

. l'arc cornéen en fonction des xanthomes des tendons d'Achille
. " " " des xanthomes sous-périostés

- chercher ensuite quelle est la variable indépendante qui explique le mieux l'arc cornéen. C'est la plus forte variable explicative (on verra plus loin que c'est l'année de naissance).

- terminer enfin en ajoutant une troisième variable aux deux variables déjà citées, la plus explicative, et ainsi de suite (on verra plus loin que c'est l'intensité des xanthomes des tendons d'Achille).

A - Etude de l'arc cornéen en fonction des autres paramètres cliniques et biologiques.

1 - Résultats chez les hommes (nombre de cas = 74)

Les différentes variables sont désignées par les numéros suivants :

1 - cholestérol
2 - triglycérides
3 - année de naissance
4 - xanthélasma
5 - arc cornéen
6 - xanthomes des tendons extenseurs des doigts
7 - xanthomes des tendons d'Achille
8 - xanthomes sous-périostés (tubérosités tibiales antérieures)

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

(tableau : page ci-contre)

Le coefficient de corrélation entre deux variables est de :

0,23 pour une signification à 5 % *
0,30 pour une signification à 1 % **
0,38 pour une signification à 1‰ ***

Si l'on pose la variable y = arc cornéen, et si, en utilisant le test de F, on effectue une régression comme il est signalé plus haut, on constate que :

- la première corrélation est l'année de naissance (F = 14,17 ***), donc ce qui explique avant tout l'arc cornéen, même dans la X.T.H.F. c'est l'âge du malade.

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,000	0,181	- 0,121	0,190	0,064	0,073	0,284 *	0,445 ***
2		1,000	- 0,145	0,365 **	-0,106	- 0,009	0,182	0,111
3			1,000	- 0,322 **	-0,406 **	- 0,033	-0,175	-0,225 *
4				1,000	0,144	0,119	0,258 *	0,072
5					1,000	- 0,010	0,275 *	0,183
6						1,000	0,485 ***	0,392 **
7							1,000	0,515 ***
8								1,000

- la deuxième corrélation est la présence et l'importance des xanthomes des tendons d'Achille (F = 9,28 ***),
- la troisième est l'augmentation des triglycérides (F = 7,70 ***), mais c'est une corrélation inverse.
- la quatrième est l'importance des xanthomes des tendons extenseurs des doigts (F = 6,55 ***).
- la cinquième est la présence d'un xanthélasma (F = 5,20 ***).
- la sixième est la présence de xanthomes sous-périostés (F = 4,29).
- la septième est l'hypercholestérolémie (F = 3,66).

2 - Résultats chez les femmes (nombre de cas = 40)

En employant le même code que ci-dessus, nous avons :

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,000	0,023	0,016	- 0,123	0,110	0,288	0,118	- 0,144
2		1,000	- 0,079	- 0,256	- 0,162	0,026	0,196	- 0,116
3			1,000	0,115	- 0,376 *	-0,071	- 0,505 ***	- 0,197
4				1,000	- 0,026	0,268	- 0,017	0,281
5					1,000	0,157	0,158	0,272
6						1,000	0,470 **	0,377 *
7							1,000	0,390 **
8								1,000

Le coefficient de corrélation entre deux variables est de :

0,30 pour une signification à 5 % *
0,39 pour une signification à 1 % **
0,49 pour une signification à 1 °/₀₀ ***

Si on pose y = arc cornéen, on constate que :

- la première corrélation est l'année de naissance (F = 6,25 *)
- la deuxième corrélation est la présence de xanthomes sous-périostés (F = 4,11 *)
- la troisième corrélation est l'augmentation des triglycérides (F = 2,63 *)
- la quatrième corrélation est l'hypercholestérolémie (F = 2,63 *)
- les corrélations suivantes ne sont pas significatives.

Une étude semblable a été faite en introduisant une 9ème variable, la glycémie, mais les résultats ne sont pas significatifs, ni pour les hommes, ni pour les femmes, même pour la première corrélation qui est l'année de naissance.

3 - Résultats en regroupant les hommes et les femmes (nombre de cas = 114).

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,000	0,101	- 0,119	0,098	0,081	0,133	0,238 *	0,255 *
2		1,000	- 0,061	0,141	- 0,121	0,016	0,150	0,053
3			1,000	- 0,178	- 0,383 ***	-0,023	- 0,335 ***	-0,204
4				1,000	0,086	0,165	0,157	0,144
5					1,000	0,046	0,230 *	0,210 *
6						1,000	0,462 ***	0,384 ***
7							1,000	0,460 ***
8								1,000

Le seuil est de 0,195 pour une signification à 5 %
0,254 pour une signification à 1 %
0,321 pour une signification à 1 °/₀₀

En posant y = arc cornéen et en opérant comme ci-dessus, on obtient les résultats suivants :

- la première corrélation est l'âge (F = 19,203), et cette corrélation est très forte.
- la deuxième corrélation est la valeur de la triglycéridémie (F = 11,150); mais il s'agit sans doute ici d'une fausse corrélation.
- la troisième est la présence de xanthomes sous-périostés (F = 8,436).
- la quatrième corrélation est la présence de xanthomes des tendons d'Achille (F = 6,517).
- la cinquième corrélation est la présence de xanthomes des tendons extenseurs des doigts (F = 5,250).
- la sixième corrélation est la présence d'un xanthélasma (F = 4,353).
- la septième (la cholestérolémie) n'est pas significative.

Il est donc intéressant de voir que l'arc cornéen est avant tout lié à l'âge et de façon moins intense aux différents autres signes cliniques et biologiques de la maladie. C'est donc avant tout l'âge qui explique, même dans la X.T.H.F., l'arc cornéen.

B - Etude des accidents coronariens en fonction des autres paramètres cliniques et biologiques.

Nous avons choisi ici les 9 variables suivantes :

1 - la cholestérolémie
2 - la triglycéridémie
3 - l'âge
4 - le xanthélasma
5 - l'arc cornéen
6 - les xanthomes des tendons extenseurs des doigts
7 - les xanthomes des tendons d'Achille
8 - les xanthomes sous-périostés (des tubérosités tibiales antérieures)
9 - les accidents coronariens.

1 - Résultats chez les hommes (nombre de cas = 74)

variable numéro	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1,000	0,176	- 0,117	0,185	0,082	0,084	0,301 **	0,473 ***	0,266 *
2		1,000	- 0,141	0,361 **	- 0,092	0,001	0,197	0,131	0,233 *
3			1,000	- 0,320 **	- 0,425 ***	- 0,040	- 0,185	- 0,241 *	- 0,297 *
4				1,000	0,162	0,129	0,272 *	0,088	0,297 *
5					1,000	- 0,035	0,253 *	0,150	0,133
6						1,000	0,475 ***	0,378 **	0,170
7							1,000	0,501 ***	0,219
8								1,000	0,142
9									1,000

Le coefficient de corrélation entre deux variables est de :

0,23 pour une signification à 5 % *
0,30 pour une signification à 1 % **
0,38 pour une signification à 1 °/₀₀ ***

Si l'on pose la variable y = accidents coronariens et si, en utilisant le test de F, on effectue une régression, on constate que :

- la première corrélation est le xanthélasma (F = 6,855 ***)
- la deuxième corrélation est le cholestérol (F = 5,419 **)
- la troisième corrélation est l'âge (F = 4,845 **)
- la quatrième corrélation est la présence de xanthomes des tendons extenseurs des doigts (F = 3,953 **)
- la cinquième corrélation est la valeur de la triglycéridémie (F = 3,379 **)
- l'étude des corrélations des autres variables n'est pas significative. Il est intéressant de constater, à ce propos, l'absence de liaison significative entre le risque d'accident coronarien et la présence de l'arc cornéen.

2 - Résultats chez les femmes (nombre de cas = 40) :

Le seuil est de 0,31 pour une signification à 5 % *
0,40 pour une signification à 1 % **
0,49 pour une signification à 1 °/₀₀ ***

En utilisant le même code que ci-dessus, on obtient :

variable numéro	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1,000	0,023	0,016	- 0,123	0,110	0,288	0,118	- 0,144	0,108
2		1,000	- 0,079	- 0,256	- 0,162	0,026	0,196	- 0,116	0,195
3			1,000	0,115	- 0,376 *	- 0,071	- 0,505 ***	- 0,197	- 0,231
4				1,000	- 0,026	0,268	- 0,017	0,281	0,035
5					1,000	0,157	0,158	0,272	0,013
6						1,000	0,470 **	0,377 *	0,071
7							1,000	0,390 *	0,034
8								1,000	0,111
9									1,000

Si l'on pose la variable y = accidents coronariens et si on utilise le test de F, on ne constate aucune corrélation significative chez les femmes, même pour la première variable qui a le F le plus fort (2,142) et qui est l'âge.

3 - Résultats en regroupant les hommes et les femmes : (nombre de cas = 114)

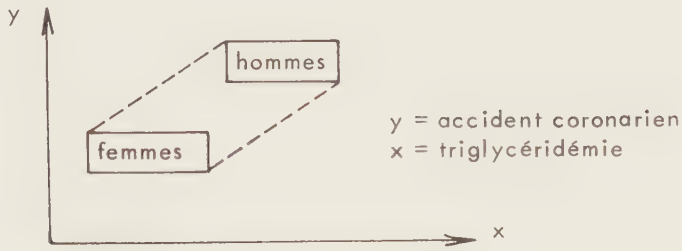
Le seuil est de 0,195 pour une signification à 5 % *
0,254 pour une signification à 1 % **
0,321 pour une signification à 1 °/₀₀ ***

variable numéro	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1,000	0,097	- 0,114	0,093	0,095	0,142	0,248 *	0,273 **	0,1
2		1,000	- 0,058	0,138	- 0,113	0,022	0,157	0,063	0,2
3			1,000	- 0,175	- 0,398 ***	- 0,029	- 0,344 ***	- 0,218 *	- 0,2
4				1,000	0,098	0,173	0,164	0,157	0,1
5					1,000	0,029	0,218 *	0,188	0,0
6						1,000	0,456 ***	0,374 ***	0,1
7							1,000	0,451 ***	0,1
8								1,000	0,1
9									1,0

Les xanthomes des tendons extenseurs des doigts ne semblent pas être influencés par l'âge, contrairement aux autres dépôts. Si on pose y = accidents coronariens, et si on utilise le test de F, on obtient :

- la première corrélation est la valeur de la triglycéridémie (F = 7,365 **). Un tel résultat peut sembler paradoxal, puisque la glycéridémie est en général normale dans la X.T.H.F.. Il semble donc s'agir d'une fausse corrélation, comme l'on pourrait en observer une si, d'une part les femmes qui ont peu d'accidents coronariens ont une glycéridémie très basse, et si, d'autre part les hommes qui ont le plus d'accidents coro-

nariens ont une glycéridémie plus élevée, tout en restant dans les limites de la normale.



- la deuxième corrélation est l'année de naissance (F = 6,106 **)
- la troisième corrélation est la cholestérolémie (F = 4,919 **)
- la quatrième corrélation est la présence de xanthomes des tendons extenseurs des doigts (F = 4,141 **)
- la cinquième corrélation est la présence de xanthélasma (F = 3,495 **)
- la sixième corrélation est la présence de xanthomes des tendons d'Achille (F = 3,012 **)
- les deux autres corrélations ne sont pas significatives (arc cornéen et xanthomes sous-périostés).

Il est donc intéressant de voir que le risque d'accident coronarien est fonction avant tout de l'âge, de l'hypercholestérolémie et des différents dépôts de cholestérol à l'exception de l'arc cornéen.

C - Etude de l'artérite des membres inférieurs en fonction des autres paramètres cliniques et biologiques :

Nous avons choisi les 9 variables suivantes :

1 - la cholestérolémie
2 - la triglycéridémie
3 - l'âge
4 - le xanthélasma
5 - l'arc cornéen
6 - les xanthomes extenseurs des doigts
7 - les xanthomes des tendons d'Achille
8 - les xanthomes sous-périostés
9 - l'artérite des membres inférieurs.

1 - Résultats chez les hommes (nombre de cas = 74)

variable numéro	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1,000	0,176	- 0,117	0,185	0,082	0,084	0,301 **	0,473 ***	0,009
2		1,000	- 0,141	0,361 **	- 0,092	0,001	0,197	0,131	0,192
3			1,000	- 0,320 **	- 0,425 ***	- 0,040	- 0,185	- 0,241 *	- 0,178
4				1,000	0,162	0,129	0,272 *	0,088	0,138
5					1,000	- 0,035	0,253 *	0,150	0,22
6						1,000	0,474 ***	0,378 **	0,049
7							1,000	0,501 ***	0,08
8								1,000	- 0,00
9									1,00

Le coefficient de corrélation entre deux variables est de :

0,23 pour une signification à 5 % *
0,30 pour une signification à 1 % **
0,38 pour une signification à 1°/₀₀ ***

Si on pose la variable y = artérite des membres inférieurs et si, en utilisant le test de F, on effectue une régression, on obtient les résultats suivants :

- la première corrélation est l'arc cornéen, mais elle n'est pas significative (F = 3,69)
- de même que chacune des autres variables.

Il semble donc que l'artérite des membres inférieurs ne soit corrélée avec aucun des signes cliniques ou biologiques majeurs de la X.T.H.F., du moins dans le sexe masculin.

2 - Résultats chez les femmes (nombre de cas = 40)

En utilisant les mêmes variables que ci-dessus, on obtient :

variable numéro	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1,000	0,023	0,016	- 0,123	0,110	0,288	0,118	- 0,144	0,099
2		1,000	- 0,079	- 0,256	- 0,162	0,026	0,196	- 0,116	0,361 *
3			1,000	0,115	- 0,376 *	- 0,071 ***	- 0,505	- 0,197	- 0,270
4				1,000	- 0,026	0,268	- 0,017	0,281	- 0,057
5					1,000	0,157	0,158	0,272	0,042
6						1,000	0,470 **	0,377 *	0,177
7							1,000	0,390 *	0,127
8								1,000	0,046
9									1,000

Le seuil est de 0,31 pour une signification à 5 % *
0,40 pour une signification à 1 % **
0,49 pour une signification à 1 °/₀₀ ***

Si l'on pose la variable y = artérite des membres inférieurs, on obtient avec le test de F les résultats suivants :

- la première corrélation est la valeur de la triglycéridémie (F = 5,690 *)
- la deuxième corrélation est l'âge (F = 4,311 *)
- la troisième corrélation est la présence de xanthomes des tendons extenseurs des doigts (F = 3,229 *)
- la quatrième corrélation est la présence de xanthomes des tendons d'Achille (F = 2,809 *).
- l'étude des autres variables objective que les corrélations ne sont plus significatives.

Donc, chez les femmes, toutes les corrélations sont faiblement significatives.

On peut donc dire que l'artérite des membres inférieurs, contrairement aux accidents coronariens par exemple, n'est vraiment corrélée à aucun des signes majeurs de la X.T.H.F., et semble donc être une complication assez accessoire dans la forme commune de X.T.H.F.

V - ETUDE DES SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES PAR L'ANALYSE FACTORIELLE

Cette méthode, mise au point par le Professeur BENZECRI, a déjà été utilisée pour l'analyse des données médicales (57, 58). L'analyse factorielle des correspondances est une méthode descriptive tendant à réduire un ensemble de données très riches (p observations relevées sur n individus) à une projection dans l'espace à trois dimensions. Elle condense par conséquent l'information contenue dans les données en tenant compte des distances initiales entre les individus d'une part et les variables d'autre part. Par un choix judicieux des 3 facteurs (axes principaux) exprimant le plus fortement la variabilité des données, on obtient finalement sur trois plans une double représentation des individus et des variables. On retrouve au centre des diagrammes les signes les plus démonstratifs de la maladie étudiée et les individus les plus représentatifs de cette maladie. Les caractères disposés à la périphérie sont moins classiques, et de même les "individus périphériques" présentent une forme clinique particulière. Cette méthode ne nécessite pas de grands échantillonnages et fait perdre très peu d'informations en cours de calculs.

A - Analyse factorielle concernant les principaux signes cliniques de la X.T.H.F., sans les complications cardio-vasculaires.

1 - Une première étude chez les hommes et les femmes avec 15 paramètres n'a pas permis de tirer des conclusions valables, car trop de variables étaient "excentriques". Il a ainsi été nécessaire de retirer quelques-unes de ces variables telles la somnolence, la surcharge adipeuse, certaines tendinites, certains xanthomes sous-périostés.

2 - Une deuxième étude a été conduite avec seulement les 9 variables suivantes : l'année de naissance ; la cholestérolémie, la triglycéridémie, les xanthomes des tendons extenseurs des doigts et des tendons d'Achille, l'arc cornéen, le xanthélasma, les xanthomes sous-périostés (des tubérosités tibiales antérieures) et l'asthénie.

La projection sur trois plans différents donne les mêmes résultats :

a - Chez les hommes :

- au centre, on trouve trois caractères étroitement liés : l'année de naissance, la cholestérolémie, la triglycéridémie.
- plus distants sont les différents dépôts caractéristiques de la X.T.H.F.. Par contre, le xanthélasma a une situation très excentrique.

b - Chez les femmes :

On retrouve au centre les 3 mêmes variables que précédemment, l'arc cornéen est un peu distant et le xanthélasma a la même situation excentrique.

B - Analyse factorielle concernant les principaux signes cliniques et biologiques de la X.T.H.F., avec les trois principales complications cardio-vasculaires de la maladie.

Cette étude a été conduite avec les 12 paramètres suivants : année de naissance, cholestérolémie, triglycéridémie, xanthomes des tendons extenseurs des doigts et des tendons d'Achille, xanthomes sous-périostés (tubérosités tibiales), arc cornéen et xanthélasma, accidents coronariens, accidents vasculaires cérébraux, artérite des membres inférieurs, accidents migraineux.

1 - Dans le sexe masculin :

- on trouve au centre trois variables étroitement liées : année de naissance, cholestérolémie, triglycéridémie.
- les accidents coronariens sont à la même distance du "trio central" que les autres dépôts caractéristiques (sauf le xanthélasma).
- les accidents vasculaires cérébraux (majeurs) sont ici assez éloignés, donc assez atypiques.
- quant à la claudication intermittente, elle est très excentrique et peut être considérée comme une complication contingente.

2 - Dans le sexe féminin :

On note les mêmes résultats ; les accidents coronariens sont cependant plus atypiques et les accidents vasculaires cérébraux le sont moins que dans le sexe masculin. La concentration des signes est aussi un peu plus dispersée.

3 - En réunissant les deux sexes, on constate :

- une concentration très marquée des différents paramètres
- seules deux variables sont atypiques et semblent opposées : les accidents vasculaires cérébraux majeurs et la claudication intermittente.

(Tableau 16 : page ci-contre).

N.B. : Par "accidents vasculaires cérébraux", nous entendons ici les accidents majeurs, à l'exclusion des signes fonctionnels d'insuffisance vasculaire cérébrale, beaucoup plus fréquents (Cf. plus haut).

VI - ETUDE GENETIQUE

Nous serons brefs sur ce chapitre, les résultats d'une étude très complète ayant déjà été rapportés dans une récente publication (38). Il importe de signaler que seuls ont été retenus les sujets qui ont été examinés cliniquement ou au moins biologiquement dans le service. Dans les 129 familles rassemblant les 152 propositus, il a été possible de doser cholestérol total, triglycérides, lipides totaux :

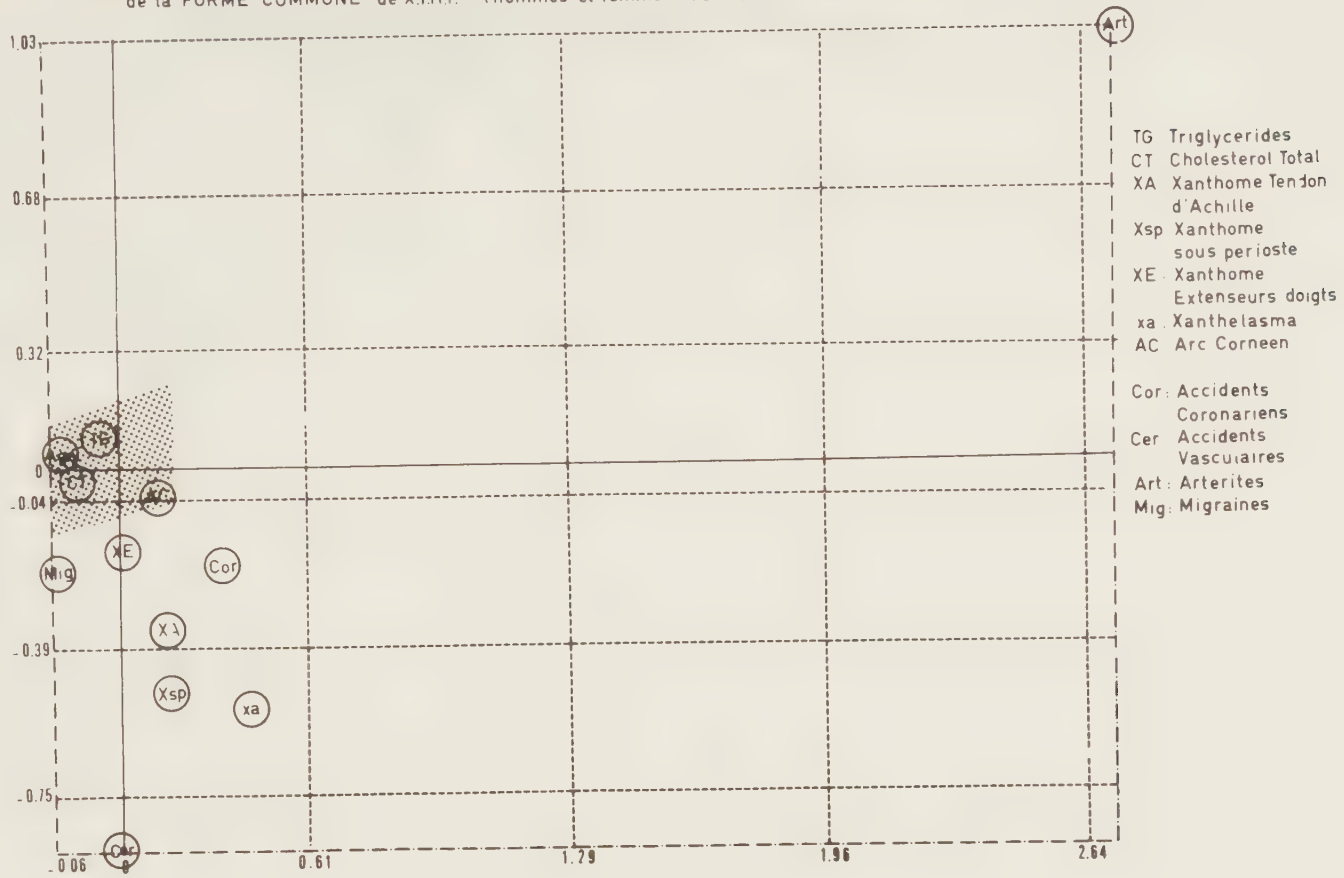
- Chez 56 ascendants (père et mère uniquement), dont :
  - . 18 hommes : 61 % sont atteints d'hypercholestérolémie
  - . 38 femmes : 95 % sont atteintes.
- Dans la fratrie, chez 110 sujets, se répartissant en :
  - . 50 hommes : 72 % sont atteints
  - . 60 femmes : 72 % sont atteintes
- Dans la descendance, chez 102 sujets :
  - . 44 hommes, dont 62 % sont atteints
  - . 58 femmes, dont 54 % sont atteintes.

Il est important de remarquer (Cf. figure 17) le chevauchement évident des valeurs de cholestérol et lipides totaux chez les propositus et les apparentés anormaux. Une telle identité quantitative de la tare transmise plaide en faveur d'une hérédité de type dominant. De plus, la prépondérance assez nette des apparentés atteints vis-à-vis des apparentés sains laissent présager un mélange des charges du transmetteur.

Il importe d'insister sur un certain nombre de points :

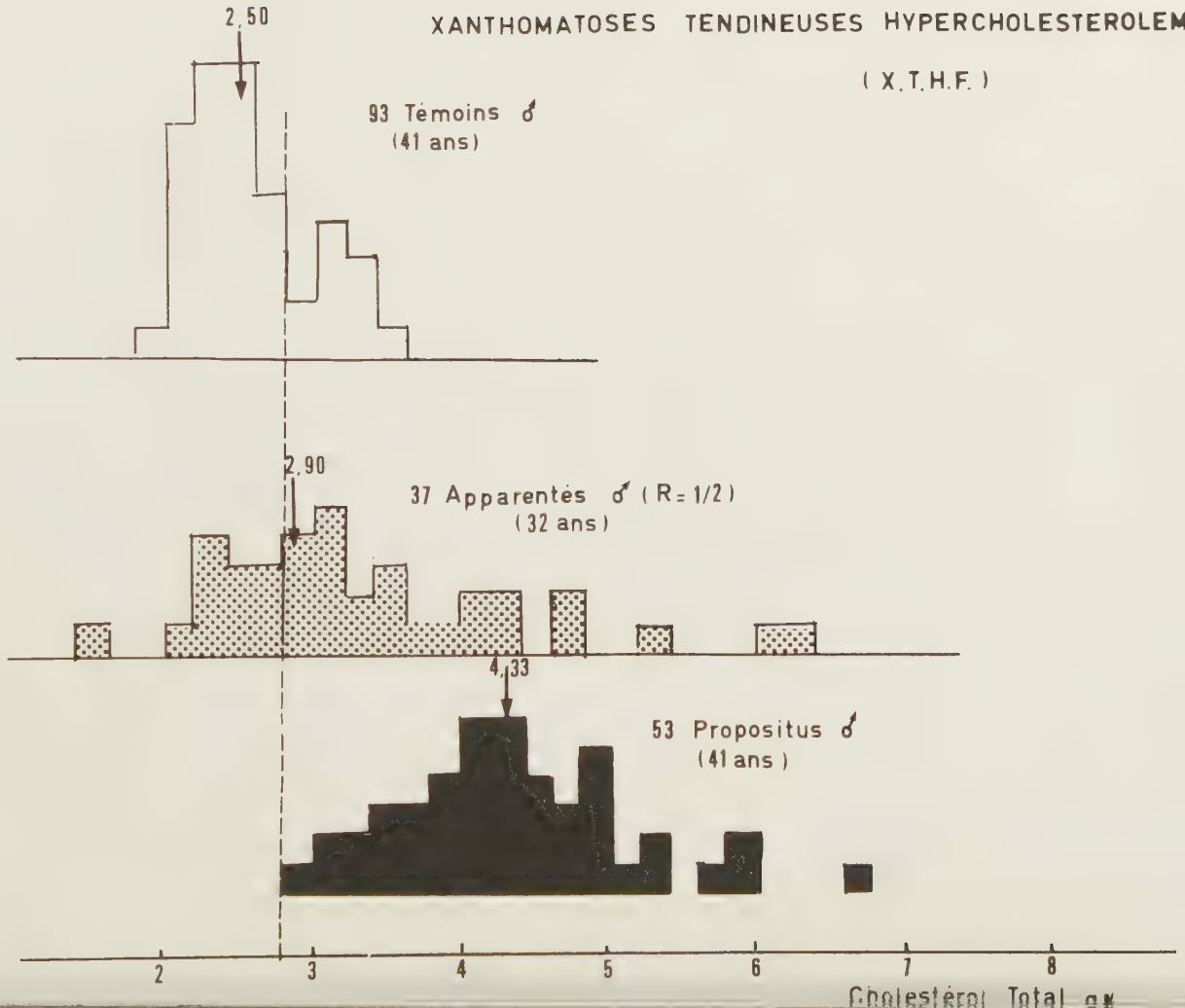
- la transmission indépendamment de père à fils et de mère à fille permet d'innocenter formellement les gonosomes.

ANALYSE FACTORIELLE concernant les PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES et COMPLICATIONS CARDIO-VACULAIRES
de la FORME COMMUNE de X.T.H.F. (hommes et femmes reunis)



XANTHOMATOSES TENDINEUSES HYPERCHOLESTEROLEMIQUES FAMILIALES

(X.T.H.F.)



- cette transmission autosomique peut se faire indépendamment par la lignée paternelle ou la lignée maternelle (Cf. arbres génétiques) (tableau 18).
- le nombre des sujets atteints dans la descendance (respectivement 62 % et 54 %) est un peu différent du chiffre de 50 % ici attendu (le mariage Aa et aa doit donner 50 % de sujets hétérozygotes Aa et 50 % de sujets normaux aa), mais est tout à fait en faveur d'une transmission dominante puisque tous les conjoints systématiquement contrôlés se sont révélés cliniquement et biologiquement normaux.
- on conçoit que la rencontre fortuite de deux sujets Aa (souvent favorisée par la consanguinité) puisse se produire : on attendra donc dans la descendance 25 % de sujets homozygotes pour la tare AA, 50 % hétérozygotes Aa et 25 % de sujets normaux aa. Ces pourcentages ont été contrôlés et révélés exacts dans l'étude de nos formes monstrueuses cutanéo-tendineuses.
- on sait qu'une tare dominante majeure, si elle s'exprime de façon homozygote, est en général non viable. C'est, à notre connaissance, le seul exemple de tare autosomique dominante majeure compatible avec une vie de plusieurs années.
- la fréquence des troubles du métabolisme des lipides dans la population générale étant estimé à environ 3 %, on conçoit que la rencontre d'un sujet hétérozygote pour la tare hypercholestérolémique Aa et d'un sujet porteur d'un autre type d'hyperlipidémie (par exemple une hyperlipidémie mixte) puisse se faire : nous avons rencontré une telle situation à 4 reprises. Le nombre même de ces observations n'autorise à aucune conclusion prématurée du fait de son nombre restreint, mais signalons que c'est une tare hypercholestérolémique qui s'exprime dans la descendance, tous nos sujets atteints étant porteurs d'une H.C.E. ou d'une X.T.H.F. et non d'une hyperglycéridémie.

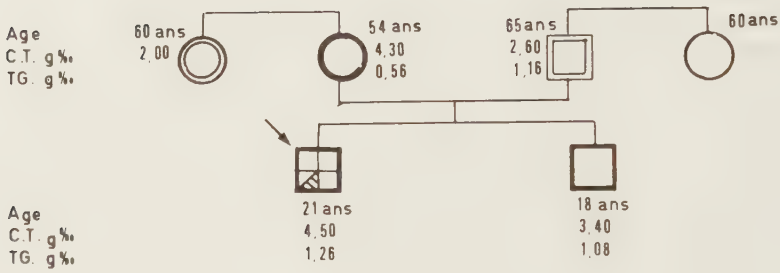
VII - THERAPEUTIQUE

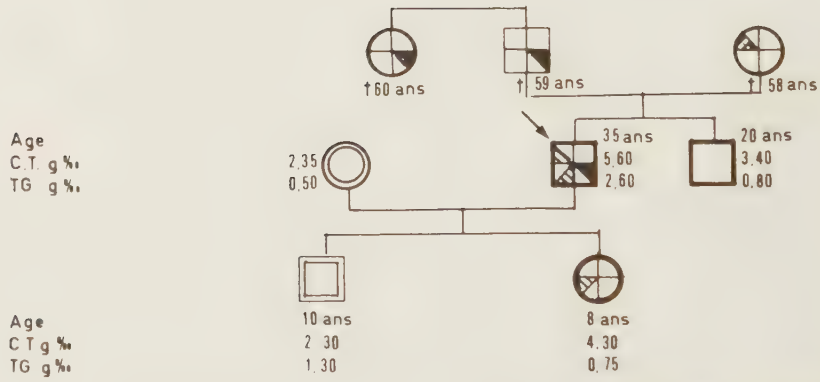
Nous avons délibérément laissé de côté l'étude des différentes drogues réputées hypocholestérolémiantes en raison de leur inefficacité le plus souvent démontrée. Seul, l'amide nicotinique, employé à très forte dose (CARLSON) est actif, de même qu'un nouveau médicament des laboratoires CIBA non encore commercialisé.

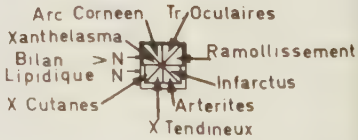
Pour ces raisons, nous nous sommes volontairement limités à la seule étude de la sensibilité de l'hypercholestérolémie aux régimes.

Seuls ont été retenus les patients qui ont été soumis, pendant une période donnée, à un régime "calibré", sans aucune thérapeutique associée, et dont le régime a été scrupuleusement suivi.

EXEMPLES de TRANSMISSION GENETIQUE de la FORME COMMUNE de l'X.T.H.F.







1 - Etude de l'action du régime anti-cholestérol standard :

Ce régime apporte 2.200 calories et comprend 15 % de graisses désaturées, 100 mg. de cholestérol et 200 g. d'hydrates de carbone par jour.

12 malades seulement ont été retenus. Les résultats peuvent être classés en :

- bons résultats : observations où le taux de cholestérol total a diminué de 20 % ou plus : 3 cas.
- résultats moyens : observations où le taux de cholestérol total a diminué de 5 à 20 % : 4 cas.
- résultats nuls : dans deux cas, les taux de cholestérolémie totale et de lipides totaux n'ont pas varié.
- résultats inversés : dans trois cas, le cholestérol total et le chiffre des lipides totaux ont augmenté, deux fois légèrement (+ 5 % et + 7 %), et une fois très fortement (+ 24 %).

Tous les malades ont suivi un tel régime pendant une période variant de 1 à 6 mois, au cours de laquelle le poids est resté stable.

2 - Etude de l'action du régime hypocalorique global :

Ce régime apporte 1.000 calories comportant 60 grammes de protides, 70 grammes de glucides et 50 grammes de lipides.

L'effet de ce seul régime, indépendamment de toute thérapeutique associée, a pu être étudié 4 fois :

- dans deux cas, l'effet a été bénéfique, le cholestérol total ayant baissé de 11 % et de 14 %, tandis que le poids des malades baissait respectivement de 11 kg. et 10,500 kg. Un tel régime a été suivi pendant deux mois.
- dans les deux autres observations, on a observé une augmentation de la cholestérolémie de 16 % et de 43 %, alors que le poids des patients baissait de 18 kg. et de 5 kg. respectivement. Ce régime a été suivi pendant un an dans le premier cas et pendant deux mois dans la seconde observation.

3 - Aucune étude de régime riche en graisses ou riche en hydrates de carbone n'a été effectuée dans la forme commune de X.T.H.F.

DEUXIEME PARTIE

FORMES HOMOZYGOTES CUTANEO-TENDINEUSES DE LA X.T.H.F.

il est donc admis actuellement que la X.T.H.F. se transmet sur le mode autosomique dominant. Grâce au recrutement exceptionnel de Monsieur le Professeur Agrégé J.L. De GENNES, il nous a été possible de relever 10 cas de formes homozygotes examinées sur les plans clinique, biologique, génétique et anatomique, et un cas examiné sur le plan biologique. La première de ces observations a déjà fait l'objet d'une publication (De GENNES, 35). Toutes ces observations apparaissent très homogènes et il semble que l'on puisse assigner à ces formes homozygotes une physionomie clinique et biologique bien particulière : la précocité d'apparition des xanthomes cutanés et tendineux (parfois dès la naissance pour les xanthomes cutanés), l'exubérance exceptionnelle de la xanthomatose cutanée prenant largement le pas sur les localisations tendineuses sont les traits les plus marquants qui doivent, dès l'examen clinique, évoquer le diagnostic. Les manifestations cardio-vasculaires sont exceptionnellement précoces et sévères (souvent avant l'âge de 20 ans), directement liées à l'élévation considérable de la cholestérolémie (souvent double du taux des formes habituelles). Là encore, la formule biologique est, comme nous le verrons, très stéréotypée, comportant une surcharge exclusive en béta-lipoprotéines lourdes. Le diagnostic de forme homozygote sera confirmé dans tous les cas par l'étude génétique, révélant que les parents sont tous deux porteurs de la tare hypercholestérolémique, (hypercholestérolémie pure sans aucune hyperglycéridémie associée) et que la pénétrance de cette tare est voisine de 75 % dans la fratrie du propositus. Il manque cependant le test génétique décisif, à savoir l'étude de la descendance du propositus, impossible, car aucun des patients n'a procréé. Il est très difficile de se faire une idée précise quant à la fréquence de telles formes homozygotes en raison d'un grand nombre d'incertitudes relevées dans les diverses publications, mais elles apparaissent, pour le moins, exceptionnelles :

- l'étude des arbres génétiques de HIRSCHORN (48) et WILKINSON (101) montre que plusieurs sujets ont un taux de cholestérolémie limite, ce qui laisse planer un doute quant à l'authenticité de l'homozygotisme.

- Les seuls cas indiscutables que nous avons pu relever dans la littérature sont le cas princeps de THANNHAUSER (91), l'observa-

tion d'ADLERSBERG en 1951 (3), l'étude d'EPSTEIN (24) ; c'est également le cas du premier malade de MEILMAN (64), le patient 11-31 de PIPER et ORRILD (75), le malade A_{17} d'EPSTEIN (24). NITTER et HAUGE (68) rapportent deux cas de formes homozygotes dans deux familles différentes, et STANLEY (88) une observation indiscutable. Mais c'est surtout KHACHADURIAN (53) qui a bien étudié cette maladie, et qui a rapporté 10 observations en 1967, et 4 supplémentaires dans un travail plus récent (55).

Vu le caractère exceptionnel de ces formes, et en raison du nombre impressionnant d'observations dont nous disposons, il nous a paru intéressant d'insister sur cet aspect de la maladie.

I - RAPPEL DES OBSERVATIONS

Observation 1 -

Monsieur Pierre BES ... Dès la naissance existe un xanthome cutané sur la face antérieure du poignet droit.

A l'âge de 5 ans, apparaissent des xanthomes cutanés en plaque, un peu en relief, à la face antérieure des deux poignets, au niveau des creux poplités, et des xanthomes tubéreux au niveau des deux plis fessiers.

Entre 8 et 10 ans, se développent des xanthomes tubéreux de la taille d'un pois sur la face dorsale des doigts. A 10 ans, l'hypercholestérolémie est découverte, et le malade reçoit divers traitements sans résultat.

A 12 ans, on signale l'existence d'un gérontoxon et de xanthomes cutanés plans aux deux plis du coude, et à 14 ans des xanthomes cutanés plans au niveau des aisselles.

L'âge d'apparition des xanthomes tendineux ne peut être précisé.

A 22 ans, apparaissent les premières complications cardio-vasculaires sous la forme d'une douleur épigastrique à type de crampe survenue au cours de la marche (novembre 1964), n'ayant pas obligé à l'arrêt, ayant cédé au bout d'une heure ; une deuxième crise se produit la nuit, 15 jours plus tard. En décembre 1964, survient une hémiparésie gauche transitoire, puis 10 jours plus tard une nouvelle crise douloureuse épigastrique.

Tout ceci motive une hospitalisation à Saint-Louis où l'on constate

une tachycardie à 120, un souffle systolique de pointe, un bruit de galop gauche. L'E.C.G. montre un aspect QS avec sus-dénivellation de ST en V_1 et V_2. Les transaminases sont normales. La radiographie montre un coeur globalement augmenté de volume. Le fond d'oeil est normal. L'E.E.G. objective une asymétrie d'amplitude du rythme de fond et de discrètes anomalies lentes à projection diffuse, et à prédominance droite sous hyperpnée. Le bilan lipidique vérifié à deux reprises montre une cholestérolémie respectivement à 9 et 8 g °/₀₀ et des lipides totaux à 20 g °/₀₀. Le sérum est clair. Un traitement anticoagulant est entrepris et le malade est passé dans le service.

L'importance des dépôts extravasculaires de cholestérol frappe d'emblée ; on remarque en effet :

- un gérontoxon bilatéral et grossièrement symétrique, circulaire à gauche, en forme de deux croissants supérieur et inférieur se rejoignant sur les côtés à droite.
- des xanthomes tendineux au niveau des tendons extenseurs des 2ème, 3ème, 4ème et 5ème doigts de la main droite, des 2ème, 3ème et 4ème doigts à gauche, à raison de 1 à 3 xanthomes par tendon ; leur dimension va d'une lentille à une noisette. Les tendons d'Achille sont considérablement épaissis. Il n'y a pas de xanthomes tendineux au niveau des tendons des triceps brachiaux, des tendons quadricipitaux, des tendons extenseurs des orteils.
- les xanthomes cutanés sont très développés : aux mains, ils sont élevés et polycycliques de la taille d'un pois à une noisette, siègeant à la face dorsale de tous les doigts sauf au niveau du pouce. Les deux poignets sont le siège de xanthomes plans surélevés : 3 à droite, 2 à gauche. Au niveau de chacun des deux coudes siège un énorme xanthome cutané un peu en relief de 6 cm. sur 5 cm., avec autour de celui-ci des xanthomes moins saillants, jaune orangé, de 3 mm. sur 2 mm., ayant tendance à confluer en une nappe continue. On remarque encore la présence d'un xanthome cutané de type tubéreux de la taille d'une grosse noix sur chacun des deux talons, deux xanthomes cutanés accolés de la taille d'une noisette sur la malléole interne droite, un gros xanthome de la taille d'un oeuf de poule entouré de nombreux petits xanthomes cutanés plans isolés (aisselles, creux poplités) ou associés aux xanthomes tubéreux des coudes.

L'examen cardiaque révèle une pointe déviée à gauche, un choc en dôme, une tachycardie régulière à 115, un discret souffle apical protosystolique (2/10), un très net souffle diastolique le long du bord gauche du sternum (2 ou 3/10) témoignant d'une insuffisance aortique. Le pouls est alterné ; la tension artérielle à 15/6. L'E.C.G. révèle une tachycardie sinusale, un bloc incomplet gauche, une hypertrophie ventriculaire gauche et des troubles primaires de repolarisation. L'existence

d'un aspect QS en V_1 et V_2 fait soulever l'hypothèse d'une petite nécrose antéro-septale, mais le bloc incomplet gauche peut aussi l'expliquer.

L'examen vasculaire ne retrouve ni claudication intermittente, ni douleur nocturne. Les pouls périphériques sont bien perçus, sauf au niveau des tibiales postérieures où le pouls est très diminué surtout à droite. L'on perçoit un souffle systolique au niveau de la fémorale droite, plus discret sur la fémorale gauche, un souffle systolique sur tous le trajet de l'aorte abdominale, un souffle sous-clavier bilatéral. Les pouls carotidiens sont bien perçus, mais l'auscultation note, sur le trajet des deux carotides, un double souffle systolique et diastolique plus net à gauche. Il n'y a pas de troubles trophiques au niveau des membres ; cependant, l'indice oscillométrique est très diminué aux quatre membres.

L'examen neurologique est normal, tant sur le plan fonctionnel que sur le plan organique.

Le reste de l'examen est normal, il n'y a pas d'hépatomégalie ; l'état nutritionnel et du pannicule adipeux ne comporte aucune anomalie.

Le bilan biologique donne les résultats suivants :

- densité optique : 0,130
- cholestérol total : 7,40 g °/₀₀
- lipides totaux : 17,40 g °/₀₀
- triglycérides : 1,20 g °/₀₀
- Kunkel-Phénol : 150°V.

Le malade est mis à un traitement associant un régime sans graisses animales et avec graisses désaturées, et du clofibrate sans résultat appréciable (le cholestérol passe de 7,40 g °/₀₀ à 6,70 g °/₀₀, les lipides totaux ne se modifiant pratiquement pas). L'état vasculaire de ce malade interdisant un traitement par les hormones thyroïdiennes, même par leurs dérivés dextrogyres, un traitement par plasmaphérèse est envisagé au rythme d'une séance tous les deux jours avec réintroduction immédiate des globules du patient, aboutissant ainsi à chaque fois à une soustraction d'environ 400 ml. de plasma. 43 plasmaphérèses sont effectuées, remarquablement bien supportées, et donnant des résultats substantiels : le cholestérol total tombe à 4,50 g °/₀₀, les lipides totaux à 12 g °/₀₀ au bout de deux mois de traitement. Une fois les plasmaphérèses suspendues, le chiffre du cholestérol et des lipides totaux remontent à leur taux antérieur entre le 30ème et le 60ème jour. Un essai de cholestyramine semble faire amorcer une nouvelle baisse, mais le malade contracte une pneumopathie aiguë pour laquelle il doit être hospitalisé d'urgence. Malgré un traitement antibiotique intensif associé aux tonicardiaques, le malade meurt 4 jours plus tard, dans un tableau d'asphyxie aiguë survenue brutalement. (L'examen nécropsique et histologique seront commentés dans la discussion).

L'enquête génétique de ce malade est particulièrement intéressante : il est le second d'une fratrie de trois comportant par ailleurs :

Observation II -

1 - Monsieur François BES ..., âgé de 16 ans, en bonne santé apparente, est examiné au titre de l'enquête génétique systématique à l'occasion de la maladie de son frère.

En fait, dès l'âge de trois ans sont apparus des xanthomes cutanés aux mains, aux talons et aux genoux.

A l'examen, l'on remarque :

. aux mains : xanthomes cutanés en relief, symétriques, prédominant à gauche, au-dessus des articulations métacarpo-phalangiennes des 2ème et 3ème doigts, des articulations interphalangiennes proximales des 3ème et 4ème doigts et distales des 3ème et 5ème doigts (ces derniers uniquement à gauche et peu volumineux). Un xanthome plan sur la région dorsale du pli interdigital entre les 1er et 2ème doigts.

. aux coudes : un xanthome plan au niveau du pli de flexion et un xanthome plan sur la face dorsale des deux côtés.

. aux fesses : deux xanthomes cutanés siègeant de façon bilatérale à leur partie inférieure et au niveau du pli fessier.

. aux genoux : plusieurs xanthomes tubéreux de la taille d'une lentille, confluents, à leur face postérieure, d'autres à leur face antérieure.

. deux petits xanthomes cutanés en regard des tendons d'Achille.

Les xanthomes tendineux sont perçus au niveau :

. des tendons extenseurs des 2ème, 3ème, 4ème et 5ème doigts des deux côtés, à peu près symétriques, plus volumineux sur le médius.

. des tendons des biceps brachiaux.

. des tendons extenseurs du 1er orteil à son insertion osseuse, de chaque côté.

. des tendons d'Achille : deux gros xanthomes.

Les tendons sous-rotuliens sont un peu épais, sans xanthomes. Il existe un gérontoxon bilatéral et symétrique entre 4 et 8 heures. Le reste de l'examen clinique, cardio-vasculaire en particulier, est normal.

Le bilan biologique donne les résultats suivants :

- densité optique : 0,080
- cholestérol total : 6 g °/₀₀
- lipides totaux : 13 g °/₀₀
- triglycérides : 0,75 g °/₀₀
- Kunkel-Phénol : 110°V.
- phospholipides : 5,10 g °/₀₀

De nombreuses thérapeutiques hypocholestérolémiantes classiques, données successivement pendant deux ans (clofibrate, dextrothyroxine, cholestyramine, méthyl-néomycine), n'ont pas permis d'abaisser les chiffres lipidiques de façon significative :

- le cholestérol total oscille entre les valeurs extrêmes de 5 et 6,5 g °/₀₀
- les lipides totaux entre 13 et 17 g °/₀₀

2 - Sa soeur a 27 ans, est en bonne santé apparente, sans xanthomes tendineux, ni tubéreux, mais présente un gérontoxon bilatéral discret. Sur le plan biologique, les anomalies sont certaines (CT = 3,50 g°/₀₀)

3 - Son père, âgé de 53 ans, a des xanthomes tendineux au niveau des tendons extenseurs des 3ème, 4ème et 5ème doigts droits, du médius gauche, du tendon d'Achille gauche, un gérontoxon bilatéral et symétrique. Il ne se plaint d'aucun signe fonctionnel suspect ; l'E.C.G. montre de discrets troubles de la repolarisation après effort.

- le cholestérol total est à 4,10 g °/₀₀
- les lipides totaux à 12,50 g °/₀₀

4 - Sa mère, âgée de 51 ans, a un gérontoxon bilatéral discret, un petit xanthome sur le tendon extenseur du médius gauche. Le reste de l'examen est normal.

- le cholestérol total est à 3,70 g °/₀₀
- les lipides totaux à 10 g °/₀₀

Au total, les trois enfants de la fratrie sont biologiquement tous atteints ; la soeur n'a cliniquement qu'un gérontoxon, les deux autres ont une xanthomatose cutanéo-tendineuse, forme d'expression clinique nettement majorée vis-à-vis de la xanthomatose tendineuse commune. Les deux parents ont une xanthomatose tendineuse discrète, mais certaine. De plus, fait fondamental, ils sont cousins germains par leurs mères.

5 - La grand-mère maternelle est aussi biologiquement atteinte :

- le cholestérol total est à 5,20 g °/₀₀

- les lipides totaux à 14,30 g °/₀₀

Elle n'a malheureusement pu être examinée cliniquement.

Observation III -

Monsieur DEL ... a 24 ans lorsqu'il est hospitalisé dans le service. A l'âge de 8 ans, on note l'apparition d'un xanthome tubéreux du genou droit ; puis, sans qu'on puisse établir l'ordre chronologique de survenue, apparaissent d'autres xanthomes cutanés.

A 18 ans, le malade se fait retirer deux xanthomes au niveau du coude et du genou gauches.

C'est à 22 ans, à l'occasion d'une hospitalisation à Fontainebleau pour une crise de rhumatisme articulaire aigu, qu'est effectué pour la première fois un dosage biologique qui révèle :

- un cholestérol total à 10 g °/₀₀
- des lipides totaux à 33 g °/₀₀

Vers l'âge de 23 ans, apparaissent les premières crises angineuses, apparaissant à l'effort, rétrosternales, constrictives, irradiant dans les deux bras, le dos, la nuque, la mâchoire inférieure, immédiatement calmées par la trinitrine. Survenant d'abord au rythme d'une crise douloureuse par semaine, les douleurs deviennent rapidement plus fréquentes (une par jour) et plus prolongées (durant plusieurs heures). A cette époque :

- le cholestérol total est à 5,80 g °/₀₀
- les lipides totaux à 15 g °/₀₀

Grâce au repos et à la trinitrine retard, les douleurs vont s'espacer et diminuer d'intensité. Cependant, un an plus tard, elles reprennent leur acuité antérieure, et un E.C.G. objective un infarctus sous-épicardique antéro-latéral, ce qui motive la prescription d'un traitement anticoagulant. En avril 1965, le malade est hospitalisé dans le service du Professeur SOULIE, où l'on confirme le diagnostic d'infarctus. Le bilan lipidique révèle :

- un cholestérol total à 9 g °/₀₀
- des lipides totaux à 18 g °/₀₀

Depuis 1965, le malade suit un régime pauvre en graisses animales ; il a été soumis à la cholestyramine (5, puis 45 g. par jour de septembre 1965 à août 1966), puis à la néomycine (3 g. par jour), bientôt remplacée par la méthyl-néomycine en raison d'un retentissement fâcheux sur la VIIIème paire.

A l'examen, on remarque :

- des xanthomes tendineux :
  - . au niveau des tendons extenseurs des 3ème et 4ème doigts de la main droite en regard de l'articulation métacarpo-phalangienne à raison d'un xanthome par tendon, des 3ème et 4ème doigts de la main gauche, de même topographie, mais plus petits.
  - . au niveau des tendons d'Achille : de 1,5 cm. de diamètre à droite, alors que le tendon achilléen est globalement épaissi et déformé par un xanthome de la taille d'une noix.
- des xanthomes plans : aux plis de flexion de la face palmaire des doigts, des deux creux poplités, des deux plis fessiers, de teinte orangée.
- des xanthomes tubéreux :
  - . au niveau du coude droit, sous la forme d'un xanthome circulaire de 4 cm. de diamètre, surélevé, entouré d'une pléiade de petits xanthomes plans plus clairs.
  - . au niveau de la fesse droite, un xanthome jaune clair de 5 cm. sur 2 cm.
  - . au niveau des genoux, sous forme de quelques éléments de la taille d'un grain de mil au pourtour de la cicatrice à gauche, et d'un petit xanthome de 3 cm. sur 1 cm. à droite.
- un gérontoxon bilatéral, symétrique, plus large à son pôle inférieur.
- il n'y a pas de xanthélasma.

L'examen clinique cardiaque est normal, le rythme régulier à 84/mn., la tension artérielle à 11/8 aux deux bras. Radiologiquement, le coeur apparait de volume normal ; l'E.C.G. montre les séquelles de l'infarctus sous-épicardique antéro-latéral.

Le bilan vasculaire note que les pouls poplités et tibiaux postérieurs ne sont pas perçus (il n'y a pas de claudication intermittente, ni de troubles trophiques des extrémités) ; les autres artères périphériques sont palpables, l'auscultation des divers territoires artériels ne révèle pas de souffle.

L'examen neurologique de ce malade, qui a présenté à trois reprises en 1963 des hémiparesthésies droites transitoires à prédominance brachiale, ne retrouve pas de signes propres à l'atteinte du territoire vertébro-basilaire, aucun souffle carotidien ou vertébral, pas de déficit neurologique objectif. Le fond d'oeil est normal.

Enfin, il n'y a pas de signes d'Angor abdominal, ni de souffle aortique à l'auscultation.

Le reste de l'examen est normal.

Le bilan biologique donne les résultats suivants :

- densité optique : 0,080
- cholestérol total : 9 g °/₀₀
- lipides totaux : 21,60 g °/₀₀
- Kunkel-Phénol : 160°V.
- triglycérides : 1,54 g °/₀₀

L'enquête génétique révèle que les deux parents sont hypercholestérolémiques et cousins germains.

1 - Les 4 frères et soeurs du malade sont cliniquement bien portants, mais deux frères ont une hypercholestérolémie pure (respectivement 3,40 g °/₀₀ et 3,50 g °/₀₀ sans hyperglycéridémie).

2 - Sa mère, 60 ans, est bien portante, n'a pas de xanthomes cutanés, ni tendineux, mais un gérontoxon discutable entre 10 et 14 heures.

- cholestérol total : 2,70 g °/₀₀
- lipides totaux : 10 g °/₀₀

3 - Son père, 67 ans, est bien portant.

- cholestérol total : 3,40 g °/₀₀
- lipides totaux : 13,50 g °/₀₀

4 - Les 6 oncles et tantes du malade sont bien portants (l'un est décédé d'accident), mais n'ont pu être examinés ni cliniquement, ni biologiquement, de même que les autres collatéraux du propositus.

Observation IV -

Mademoiselle DAR ..., âgée de 11 ans, est d'origine égyptienne. A l'âge de 4 mois, sont apparus des xanthomes plans au niveau de la face antérieure des cou-de-pieds.

A 10 mois, on signale l'apparition de xanthomes plans au niveau des plis fessiers. A 3 ans, l'apparition de xanthomes tubéreux au niveau des mains fait pratiquer un dosage de cholestérol total qui se révèle très élevé, à 9,80 g °/₀₀. A 4 ans, des xanthomes cutanés ap-

paraissent simultanément aux genoux et aux coudes. A 5 ans, les xanthomes, qui jusque-là étaient plans, se surélèvent pour devenir tubéreux au niveau des coudes et des genoux. A 9 ans, on signale l'existence d'un xanthélasma sur la paupière supérieure gauche.

La date d'apparition des xanthomes tendineux n'est pas connue.

Depuis l'âge de trois ans, l'enfant a d'abord été suivie en Egypte (jusque fin 1963), puis en Angleterre (en 1964), enfin en Allemagne (1966).

. En Egypte, les chiffres du cholestérol total sont variables, mais toujours très élevés, malgré un traitement associant extrait thyroïdien, acide nicotinique, atromid.

	7/4/60	24/5/60	30/10/61	25/2/62	2/5/62	13/6/62	12/11/62	18/4/63	6/6/63
CT en g°/₀₀	8	8,88	6,55	5,75	7,70	7,40	5,50	7,60	7,70

Durant son hospitalisation en Angleterre (janvier à mai 1964), l'enfant est mise à un régime pauvre en graisses animales, à l'huile de maïs et à l'atromid. Les résultats sont peu satisfaisants, tant sur le plan clinique (les xanthomes persistent, voire augmentent) que sur le plan biologique :

- le cholestérol total oscille entre les chiffres extrêmes de 7,62 à 9,61 g °/₀₀
- les lipides totaux entre les valeurs extrêmes de 16 et 22,2 g °/₀₀

Pendant son séjour en Allemagne (septembre-décembre 1966), le cholestérol total passe de 8,22 à 6,18 g °/₀₀.

Depuis cette époque, l'enfant suit un régime alimentaire libre. Elle est hospitalisée dans le service en Septembre 1968.

A l'examen, on est d'emblée frappé par l'importance des dépôts extra-vasculaires de cholestérol :

- Les xanthomes plans sont relevés au niveau de la face postérieure des deux coudes, aux plis de flexion des coudes à l'endroit des points de ponction veineuse, au niveau des poignets prédominant à leur face dorsale, à la face dorsale des deux mains essentiellement au pourtour des commissures interdigitales (mais pas de xanthomes au niveau des lignes de la main sauf un à la partie externe de la main droite), à la face interne des bras et avant-bras, à la face antérieure de l'aisselle, des cou-de-pieds, à la face postérieure des pieds et des jambes. Surtout l'on remar-

que un gros xanthome plan de surface inégale, de coloration jaune orangée ou marron, sur toute l'étendue de la face postérieure des cuisses. Il existe enfin deux petits xanthomes plans jaunâtres et à peine visibles à la face postérieure du cou.

Au total, l'on note des xanthomes d'âge différent avec des formations anciennes soit en relief, soit d'aspect verruqueux avec pigmentation secondaire, et des lésions jeunes, en relief, ayant un aspect pseudo-urticarien.

- Les xanthomes tubéreux sont également très nombreux :

  5 à 6 à la face postérieure des coudes de la taille d'une noisette à celle d'une prune, de coloration brune avec quelques reflets orangés, de consistance molle, indolores. 3 à 5 à la face dorsale des poignets de la taille d'un grain de café à celle d'une noisette. 6 à 7 à la face antérieure des genoux, bruns et orangés, mous et indolores. Il existe également de gros xanthomes tubéreux au niveau des plis fessiers et du sillon interfessier, s'implantant dans une zone où siègent des xanthomes plans, et un xanthome tubéreux à l'aine gauche.

- Les xanthomes tendineux sont retrouvés au niveau des tendons extenseurs des doigts, à raison d'un xanthome environ par tendon. En regard des tendons d'Achille et de la première phalange du gros orteil, il existe une infiltration du tissu cellulaire sous-cutané qui n'est pas un xanthome tendineux.

On remarque donc une disproportion flagrante entre le peu de développement des xanthomes tendineux et l'extrême profusion des xanthomes cutanés.

L'on remarque enfin :

- la présence d'un xanthélasma sur la paupière supérieure gauche, ovalaire, de 5 mm. sur 3 mm.
- l'absence d'arc cornéen à l'examen clinique, cependant que l'examen à la lampe à fente révèle l'existence d'un arc bilatéral rappelant tout à fait le gérontoxon.

L'examen cardio-vasculaire permet de constater l'absence de toute manifestation fonctionnelle, de toute douleur angineuse, de toute claudication intermittente. Le pouls est à 90, régulier ; la tension artérielle symétrique aux deux bras à 12/6. L'auscultation cardiaque est normale, l'E.C.G. satisfaisant en dehors d'ondes T diphasiques ou plates jusqu'en V_3 (ce qui n'est pas rare chez un enfant de 11 ans). Toutes les artères périphériques sont palpables, peut-être d'amplitude légèrement diminuée, mais l'auscultation ne perçoit pas de souffle dans les différents territoires.

L'examen neurologique est normal ; il n'y a pas de signe d'insuffisance vertébro-basilaire, ni fonctionnel, ni phtysique.

Le reste de l'examen est normal, en particulier pas d'hépatomégalie, pas d'anomalie de la répartition du tissu adipeux chez cette enfant qui pèse 37 kg. pour une taille de 1,50 m.

L'étude biologique donne les résultats suivants :

- activité lipoprotéine-lipase : 0,53 μ Eq/ml/mn.
- densité optique : 0,080
- cholestérol total : 9,10 g °/₀₀
- lipides totaux : 23 g °/₀₀
- Kunkel-Phénol : 140° V.
- triglycérides : 0,20
- phospholipides : 4,80

L'enfant est alors mise à un traitement associant un régime normal et 6 comprimés par jour de CIBA (nouveau hypocholestérolémiant non encore commercialisé) per os. Ce traitement se révèlant insuffisant, on y a adjoint cholestyramine et régime pauvre en cholestérol. En fait, tous ces traitements ont rapidement fait preuve de leur inefficacité, ce qui nous a conduit à effectuer une série de plasmaphérèses (Cf. Discussion).

L'enquête génétique se révèle particulièrement intéressante :

Les parents sont en effet cousins germains par leurs pères. Chacun de ses parents a été marié une première fois ; de ce premier mariage :

- la mère a eu un garçon et une fille bien portants
- le père a eu trois garçons et une fille bien portants (les dosages de cholestérol n'ont cependant pas été faits)

1 - Du coté maternel :

. Sa mère a :
- . des antécédents de goutte
- . un arc cornéen presque circulaire
- . peut-être un xanthome tendineux au niveau du tendon d'Achille droit
- . une hypercholestérolémie à 3,90 g °/₀₀ et des lipides totaux à 12 g °/₀₀

. Trois oncles sur 4 ont une hypercholestérolémie pure

. Le grand-père, obèse, avait une hypercholestérolémie à 4 g°/₀₀ ; il est mort à 53 ans.

. La grand-mère avait une angine de poitrine ; elle est décédée à l'âge de 58 ans.

2 - Du côté paternel :

. Son père a : . un diabète (équilibré par 40 IPZ + 30 IO)
. un arc cornéen presque circulaire
. peut-être un xanthome tendineux achilléen gauche
. une hypercholestérolémie à 3,70 g °/₀₀ et des lipides totaux à 11,70 g °/₀₀.

. Un oncle paternel est diabétique.

. Le grand-père est vivant (82 ans); il a un angor d'effort depuis l'âge de 77 ans ; le cholestérol est normal.

. La grand-mère, obèse, est décédée d'un accident vasculaire cérébral à l'âge de 76 ans.

3 - Les arrières-grands-parents sont communs : on ne sait rien sur l'arrière-grand-père. L'arrière-grand-mère, bien portante toute sa vie, est décédée à 90 ans.

Observation V -

L'enfant HAD ... est âgé de 10 ans lorsqu'il est hospitalisé dans le service le 14/11/1969.

Le développement somatique et psychique est normal jusqu'à l'âge de 9 ans où apparaissent de petits éléments jaune orangés au niveau de la face dorsale du premier espace interdigital des deux mains. Puis, en quelques mois, apparaissent des tuméfactions tendineuses (aux mains, puis aux tendons d'Achille) et des lésions xanthomateuses cutanées qui ne marquent aucune tendance à la régression spontanée. A cette époque, l'enfant signale des douleurs péri-ombilicales fugaces, sans rapport avec l'horaire des repas, sans trouble du transit. Tous ces éléments motivent l'hospitalisation en Mars 1969 à l'hôpital d'Alger où l'on découvre une hypercholestérolémie à 13 g °/₀₀. L'enfant est alors transféré à Saint-Louis, puis à la Pitié. A l'examen (1,31 m., 25 kg.), on est d'emblée frappé par l'importance des dépôts :

- gérontoxon bilatéral bipolaire.
- nombreux xanthomes tendineux, en chapelet sur chaque tendon extenseur des doigts, des orteils, achilléen, quadricipital sus et sous-rotulien.
- nombreux xanthomes cutanés plans et tubéreux : un xanthome tubéreux bilatéral à la face antérieure du genou, de 1,5 cm. de diamètre à droite, de 3 cm. sur 2 cm. au niveau du genou gauche, un volumineux xanthome tubéreux, un peu polylobé de 4cm.

sur 3 cm. au niveau du coude droit, alors qu'à gauche on remarque plusieurs xanthomes dessinant un S italique de 7 cm. de haut ; un xanthome tubéreux de 4 cm. sur 3 cm. au niveau de la fesse gauche, près du pli fessier, et 3 xanthomes tubéreux superposés à droite de 1 à 2 cm. de diamètre respectivement ; plusieurs xanthomes tubéreux à la face postérieure de la cheville, de 3 à 4 cm. de diamètre.

- A côté de cette xanthomatose tubéreuse, il existe des xanthomes plans au niveau de la face dorsale des deux espaces intermétacarpiens de 1,5 cm. de diamètre à droite, et de 3 cm. sur 1,5 cm. à gauche, et un xanthome à la face palmaire de la main gauche.
- On note par ailleurs l'existence de xanthomes sous-périostés sous forme de tubérosités tibiales antérieures saillantes et l'absence de xanthélasma.

Ce tableau de xanthomatose s'accompagne de signes d'artériosclérose diffuse découverte par l'auscultation systématique du coeur et des troncs artériels. L'on perçoit en effet : un souffle systolique (3/10) proto et mésosystolique d'éjection maxima au foyer aortique avec éclat de B_2 ; un souffle systolique sur le trajet des carotides et des sous-clavières, d'intensité 5/10 ; un petit souffle systolique d'intensité 2/10 au niveau de l'orbite gauche évoquant un rétrécissement du siphon carotidien, un souffle systolique (3/10) au niveau de l'aorte sus et sous-ombilicale, de même qu'un souffle systolique ilio-fémoral bilatéral. Aux membres supérieurs, il existe une asymétrie des pouls, le gauche étant plus faible que le droit ; la tension artérielle est à 11/7 à droite et à 13/8 à gauche. Aux membres inférieurs, les pouls sont perçus symétriquement des deux côtés et à tous les niveaux, mais l'indice oscillométrique est diminué aux deux cuisses (3 pour 10 cm. de Hg). Le reste de l'examen cardio-vasculaire objective une dilatation ventriculaire gauche en scopie, l'E.C.G. au repos est normal alors que l'épreuve d'effort est très positive avec apparition d'ischémie-lésion. Le diagnostic de rétrécissement aortique est confirmé par le phono-cardiogramme et le carotidogramme. Le reste de l'examen clinique est normal, et on ne note en particulier aucun signe d'hypothyroïdie.

Les examens biologiques donnent les résultats suivants :

- glycémie : 0,70 ; uricémie : 33 mg °/₀₀ avec uraturie de 250 mg./24 heures.
- bilan hépatique normal (hormis un Kunkel-Phénol très pathologique).
- l'exploration fonctionnelle rénale est normale.
- bilan lipidique :

DO : 0,180
CT : 9,30 g °/₀₀
LT : 27,60 g °/₀₀
KP : 165 ° Vernes

TG : 2,76 g °/₀₀
PL : 6,50 g °/₀₀

Au total, un tableau clinique et biologique caractéristique de forme homozygote de X.T.H.F., avec cependant une particularité : en effet, les radios du squelette objectivent une ostéoporose diffuse avec amincissement des corticales, une image géodique de l'extrémité inférieure du tibia gauche, une condensation de la voûte crânienne avec des calcifications des plexus choroïdes et enfin un aspect de néphrocalcinose médullaire, tous éléments ayant fait évoquer une hyperparathyroïdie, mais les bilans phospho-calciques répétés sont normaux.

Le diagnostic de forme homozygote est confirmé par l'enquête familiale systématique :

- sa soeur est âgée de 8 ans : il n'y a aucun dépôt visible et l'examen cardio-vasculaire est rigoureusement normal. Il n'en est pas de même du bilan lipidique :

DO : 0,100
CT : 4,30 g °/₀₀
LT : 12,60
TG : 0,98
PL : 3,20
AGL : 0,25 mEq °/₀₀
KP : 58° Vernes

- son frère est âgé de 3 ans. L'examen clinique est normal.

DO : 0,090
CT : 2,50
LT : 8,60
KP : 21° Vernes
TG : 0,76
PL : 2,40

- sa mère n'a aucun dépôt visible :

DO : 0,080
CT : 3,80
LT : 11
KP : 70
TG : 1,66
PL : 3,50

- son père a un gérontoxon bilatéral :

DO : 0,105 KP : 39° V.
CT : 3 g °/₀₀ TG : 0,95
LT : 8,90 PL : 2,95

Observation V bis -

Il s'agit d'une jeune Libanaise, âgée de 7 ans, porteuse du tableau clinique habituel des formes monstrueuses de X.T.H.F., mais qui n'a malheureusement pu être examinée cliniquement dans le service. Biologiquement, il s'agit d'une hypercholestérolémie considérable et pure :

CT : 10,40 g °/₀₀
LT : 25 g °/₀₀
KP : 150° Vernes
TG : 1,20 g °/₀₀
PL : 6,70 g °/₀₀

La surcharge exclusive en béta-lipoprotéines lourdes a, là encore, été confirmée par l'électrophorèse des lipoprotéines, l'immuno-électrophorèse et l'ultra-centrifugation préparative.

Observation VI -

Monsieur BRI ..., âgé de 30 ans, est hospitalisé dans le service le 10/7/1968 :

La première manifestation remonte à l'âge de 19 ans avec apparition au niveau des deux coudes de xanthomes tubéreux. Ceux-ci sont enlevés chirurgicalement, mais réapparaissent au bout d'un an. La cholestérolémie était à cette époque à 3,60 g °/₀₀. Vers l'âge de 20 ans, on note l'apparition d'un xanthélasma qui récidive rapidement après une tentative d'exérèse. Au cours de ces dernières années apparaissent les premières manifestations digestives et angineuses :

. digestives, sous forme de crises douloureuses abdominales de début brusque, survenant la nuit (vers 4 ou 5 heures du matin), d'intensité atroce à type de striction, siègeant sous le rebord costal droit, sans irradiation particulière, continue, non calmée par la position penchée en avant, isolée, sans nausées ni vomissements, sans inhibition respiratoire, sans tendance syncopale, ne cédant qu'à la morphine. Ces crises douloureuses ont entraîné 4 hospitalisations en 18 mois. Entre ces crises, les douleurs disparaissent totalement, sauf quelques crampes épigastriques post-prandiales intermittentes, mais jamais suffisamment rythmées pour conclure à une ischémie mésentérique.

angineuses, sous la forme de 3 crises rapprochées, à quelques jours d'intervalle, survenues en dehors de tout effort : douleur rétro-sternale, constrictive, angoissante, irradiant dans les deux épaules avec striction des deux bras, calmée par la Trinitrine.

Parallèlement, depuis deux ans, on note l'apparition :

- de xanthomes tubéreux au niveau des deux coudes
- de xanthomes tendineux
- de quelques manifestations neurologiques, sous la forme de paresthésies des extrémités, de troubles de la vision avec vue trouble, mais sans diplopie, une sensation d'insécurité à la marche sans démarche ébrieuse véritable. Il n'y a pas de céphalée occipitale matinale, pas de sensation de dérobement des membres inférieurs, pas de vertiges vrais.
- de quelques crampes des mollets, de survenue nocturne, sans claudication intermittente d'effort
- d'une crise douloureuse hyperalgique du bord interne des deux pieds avec signes inflammatoires nets, ayant régressé rapidement sous colchicine (dosage d'uricémie inconnu).
- d'une asthénie importante enfin, qui, jointe à un certain degré de perte de mémoire et de troubles de l'attention le gênent considérablement dans son métier de comptable.

De lui-même, il a suivi depuis deux ans un régime pauvre en graisses, et a pris en 1967 pendant 7 mois 6 à 8 comprimés par jour de Lipavlon, sans résultat notable.

A l'examen, on note :

- un xanthélasma bilatéral assez disséminé, aux bords supérieur et inférieur des paupières, aux angles interne et externe des 2 yeux.
- un arc cornéen bilatéral et à peu près symétrique, circulaire.
- un xanthome plan sur le coude gauche
- des xanthomes tubéreux au niveau des deux coudes
- des xanthomes tendineux au niveau des tendons extenseurs des 2ème, 3ème, 4ème doigts des deux côtés, à raison d'un xanthome par tendon, un xanthome sur le tendon extenseur du gros orteil droit. Les tendons d'Achille sont très volumineux, déformés par 2 masses ovalaires dont on ne peut préciser s'il s'agit de xanthomes tendineux ou de xanthomes sous-périostés. Il n'y a pas de xanthomes au niveau des tendons des triceps brachiaux, quadricipitaux.

L'auscultation cardiaque est normale ; en scopie, le coeur et l'aorte ne montrent pas d'anomalies évidentes. L'E.C.G., au repos, est celui d'une très légère H.V.G., d'interprétation difficile chez un longiligne à thorax maigre. L'épreuve d'effort à la bicyclette ergométrique entraîne une importante tachycardie et de légers décalages inférieurs de ST. La T.A. est à 11/6 aux deux bras, le rythme cardiaque à

72. Au niveau de la sphère artérielle, il existe une asymétrie des pouls radiaux, une différence de l'indice oscillométrique des membres supérieurs droit et gauche.

Il n'y a pas de souffle carotidien, vertébral, sous-clavier, aortique. On perçoit par contre un souffle systolique au niveau de l'artère fémorale gauche à l'arcade crurale, un souffle plus léger au même niveau à droite sans signe déficitaire en aval.

Le reste de l'examen est normal, il n'y a pas de signes neurologiques objectifs, pas d'hépatomégalie, pas d'anomalies du pannicule adipeux. Le bilan biologique donne les résultats suivants :

- densité optique : 0,080
- cholestérol total : 7,40 g °/₀₀
- lipides totaux : 21,8 g °/₀₀
- Kunkel-Phénol : 102° V.
- triglycérides : 1,40 g °/₀₀
- phospholipides : 5,10 g °/₀₀

Le malade est alors mis à un traitement anticoagulant, à un régime sans graisses et à une association de cholestyramine (4 sachets par jour) et de CIBA 13.437 SU (6 comprimés par jour) sans action notable sur la cholestérolémie et la lipidémie. En désespoir de cause, un traitement par plasmaphérèse est envisagé, au rythme d'une séance tous les 2 jours à partir du 7/11/68 : soustraction de 800 ml. de sang avec réintroduction immédiate de globules, soit soustraction d'environ 400 ml. de plasma à chaque fois.

Les effets de cette thérapeutique seront commentés dans la discussion. Ce patient est sorti de l'hôpital avec un traitement associant anti-coagulant, régime anti-cholestérol standard et cholestyramine. Il a du être hospitalisé d'urgence en novembre 1969 pour un infarctus du myocarde, provoqué par l'arrêt intempestif des anti-coagulants pendant 48 heures motivé par une extraction dentaire.

L'enquête génétique est intéressante :

- ses 2 frères n'ont pu être examinés.
- son père est décédé d'infarctus du myocarde à 63 ans, il avait un xanthélasma et des xanthomes tendineux (tendons extenseurs des doigts). Le cholestérol total était de 6 g °/₀₀.
- Du côté paternel :
  - . un oncle est décédé de mort subite à 35 ans
  - . une tante a fait 2 infarctus du myocarde ; elle a une cholestérolémie à 5 g °/₀₀.
  - . son grand-père est décédé à 35 ans, il avait un xanthélasma, une maladie angineuse compliquée de deux infarctus.
  - . sa grand-mère est morte à 30 ans (pas de précision).

- sa mère a pu être examinée : le bilan biologique montre :

densité optique	: 0,080
cholestérol total	: 3,30 g °/₀₀
lipides totaux	: 10,40
Kunkel-Phénol	: 47° V.
triglycérides	: 0,58
phospholipides	: 2,9

On n'a pas de plus amples renseignements sur la famille maternelle.

Il reste à signaler que ses parents ne sont pas consanguins, mais sont tous deux originaires d'un petit village d'Auvergne.

Observation VII -

Mademoiselle LEC ..., âgée de 10 ans. Elle est née à terme, à la suite d'une grossesse normale.

La première manifestation de la maladie remonte à l'âge de 4 ans où furent découverts des xanthomes cutanés au niveau des deux poignets. Le premier dosage de la cholestérolémie, effectué à 6 ans, est à 3,5 g °/₀₀.

Depuis cette époque :

. des dosages réguliers de cholestérol total et de lipides totaux montrent peu de variation :

- le cholestérol total reste aux environs de 4 g °/₀₀
- les lipides totaux oscillent entre 10 et 15 g °/₀₀

. l'on note l'apparition de nouvelles localisations de xanthomes cutanés : les deux coudes, les creux poplités, les chevilles, le coccyx, les paupières enfin où l'évolution est variable, disparaissant et réapparaissant spontanément.

. l'enfant suit un régime alimentaire pauvre en graisses et reçoit successivement plusieurs thérapeutiques : hormone lipocaïque d'abord, puis Solvostérol pendant 15 jours ; Lipavlon pendant 1 mois, alternance de 8 jours en 8 jours de Lipavlon et d'hormone lipocaïque depuis trois ans, sans résultat notable.

. On note enfin une bonne tolérance fonctionnelle, mis à part un léger essoufflement à l'effort. L'on ne connaît pas l'âge d'apparition des xanthomes tendineux.

Elle est hospitalisée dans le service le 16/9/1968 ; à l'examen, on note :

. des xanthomes cutanés, sous la forme de :

- 6 taches orangées à la face postérieure du coude droit, de la taille d'une lentille, un élément étant plus nettement tubéreux et de couleur rosée.
- une petite tache de dimension identique à la face antérieure du poignet droit, de couleur orangée, légèrement en relief au niveau du pli de flexion.
- quelques petits points entre l'index et le pouce de la main droite, au niveau de la commissure interdigitale.
- en regard des tendons d'Achille droit et gauche, un xanthome très orangé et d'aspect tubéreux de la région sus-calcanéenne.
- au niveau des creux poplités droit et gauche, un xanthome orangé d'aspect verruqueux.
- deux petits xanthomes cutanés au niveau du coccyx, à la partie supérieure du pli interfessier, d'aspect verruqueux.
- enfin 2 à 3 petits xanthomes au niveau de la malléole externe droite.

. des xanthomes tendineux indiscutables, au niveau des tendons extenseurs des 3ème et 4ème doigts de la main droite près de l'articulation métacarpo-phalangienne, des 2ème, 3ème et 4ème doigts de la main gauche, au même niveau. Il existe également un xanthome tendineux au niveau de chaque tendon d'Achille.

. L'on note enfin l'absence de xanthélasma, l'absence de gérontoxon.

. L'auscultation cardiaque est rigoureusement normale, la T.A. est à 12/7, symétrique aux deux bras. Les pouls pédieux et tibiaux postérieurs sont difficiles à percevoir, les extrémités un peu froides, mais l'état trophique est parfait et il n'y a aucune claudication intermittente. L'on ne perçoit pas de souffle au niveau des gros troncs vasculaires. L'E.C.G., le fond d'oeil sont normaux.

. Le reste de l'examen est normal, il n'y a, en particulier, pas de signes d'insuffisance vertébro-basilaire.

Le bilan biologique donne les résultats suivants :

densité optique	:	0,080
cholestérol total	:	5,40 g °/₀₀
lipides totaux	:	16,50 g °/₀₀
Kunkel-Phénol	:	96° Vernes
triglycérides	:	0,60 g °/₀₀
phospholipides	:	4,80 g °/₀₀

Parmi les antécédents familiaux, on note :

- une obésité du côté paternel
- une hypertension artérielle des deux côtés, paternel et maternel.

1 - Chez la mère, il existe en outre :

- des xanthomes tendineux indiscutables sur le tendon extenseur de l'index droit au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne, du médius droit et, à gauche au niveau des tendons extenseurs des 3ème et 4ème doigts.
- des xanthomes tendineux au niveau des deux tendons d'Achille, symétriques, épaississant le tendon sur 3 cm. de haut.
- Il n'y a pas de xanthélasma, pas d'arc cornéen, pas d'hypertrophie nette des tubérosités tibiales antérieures.
- Le bilan biologique est le suivant :

. densité optique : 0,080
. cholestérol total : 4,20 g °/₀₀
. lipides totaux : 13 g °/₀₀
. Kunkel-Phénol : 78° V.
. phospholipides : 4 g °/₀₀
. triglycérides : 0,40 g °/₀₀

2 - Chez le père, il existe :

- des xanthomes tendineux sur les tendons extenseurs des mains (index et médius à droite, médius à gauche) au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes.
- un arc cornéen discret, symétrique, entre 5 et 7 heures.
- Bilan biologique :

. densité optique : 0,080
. cholestérol total : 3,10 g °/₀₀
. lipides totaux : 10 g °/₀₀
. Kunkel-Phénol : 38° V.
. triglycérides : 0,70 g °/₀₀
. phospholipides : 3 g °/₀₀

3 - Une soeur, apparemment indemne cliniquement, a été examinée dans le service ; les résultats sont les suivants :

. cholestérol total : 3,80 g °/₀₀
. lipides totaux : 11,30 g °/₀₀
. triglycérides : 0,48 g °/₀₀
. phospholipides : 3,80 g °/₀₀

4 - Du côté maternel :

Le grand-père est bien portant
La grand-mère est décédée à 63 ans de mort subite ; elle était hypertendue.

5 - Du côté paternel :

Le grand-père est bien portant
La grand-mère est hypertendue, a fait un infarctus du myocarde à 60 ans. Sa cholestérolémie est à 3 g °/₀₀. Elle a 7 frères et soeurs dont 3 sont obèses ; un de ses frères, angineux de longue date, est décédé à 60 ans.

Observation VIII -

Mademoiselle BEC ... Catherine, âgée de 6 ans, est hospitalisée dans le service du Professeur JULIEN MARIE le 24 mai 1965 pour une xanthomatose cutanéo-tendineuse.

C'est à l'âge de 8 mois qu'est découverte la première manifestation de la maladie sous la forme d'une petite tache jaune de la taille d'une tête d'épingle dans la région coccygienne, et d'une autre tache de même dimension à la face postérieure du genou droit.

Vers 3 ans, les xanthomes cutanés s'étendent aux pieds, aux fesses, aux genoux, aux 2 creux poplités.

C'est à cette époque qu'un chirurgien pratique une biopsie ; l'examen histologique confirme le diagnostic de xanthomatose. La cholestérolémie est très élevée à 6,80 g/l. Un traitement associant régime de restriction lipidique et hormone lipocaïque est prescrit. Trois mois plus tard, alors que le tableau clinique demeure inchangé, la cholestérolémie est à 3,20 g/l.

A l'occasion d'une nouvelle poussée de la maladie, l'enfant est hospitalisée en Juin 1964, à l'âge de 5 ans, à l'hôpital de Dakar. La cholestérolémie est à cette époque à 12 g/l. Le régime est maintenu, et une série d'injections d'Hémoclar est pratiquée.

La malade est ensuite hospitalisée dans le service du Professeur JULIEN MARIE. A l'examen, on note :

- des xanthomes tendineux indiscutables, sur les tendons extenseurs des deux médius où ils sont très développés et au nombre de 2, des 4ème et 5ème doigts où ils sont plus discrets.
- les tendons achilléens sont épaissis en masse sur une largeur de 2 cm.
- des xanthomes plans et tubéreux très développés :

  . Au membre supérieur droit :

    - petite tache jaunâtre sur la région deltoïdienne
    - large placard légèrement en relief de 10 cm. de long sur 2,5 cm. de large sur la face postérieure du bras.

- un semis de petits xanthomes arrondis, d'environ 0,5 cm. de diamètre à la face antérieure du bras, débordant sur le pli de flexion du coude.
- un gros xanthome tubéreux de 4 cm. sur 3,5 cm. à la face postérieure du coude.
- deux xanthomes tubéreux de petite taille (< à 0,50 cm.) au bord cubital du poignet et quelques éléments plans et en relief au bord radial.
- des xanthomes commissuraux tubéreux, entre pouce et index, entre 3ème et 4ème doigts, et entre 4ème et 5ème doigts.

. Au membre supérieur gauche :

- un petit xanthome plan à pein visible sur le moignon de l'épaule, et 2 aréoles xanthomateuses entourant les deux cicatrices antivarioliques sur la région deltoïdienne.
- un placard de 6,5 cm. sur 1 cm. très légèrement en relief, à la partie supérieure de la face dorsale des bras.
- des placards xanthomateux, dont un plan et trois légèrement surélevés à la face antérieure du bras.
- un xanthome tubéreux très saillant au pli du coude.
- un gros xanthome tubéreux de 5 cm. sur 5 cm. à la face dorsale du coude.
- trois petits xanthomes légèrement en relief sur le bord radial du poignet.
- un petit xanthome plan de la taille d'une tête d'épingle sur le bord cubital du poignet.
- un xanthome tubéreux de 0,5 cm. sur 3 mm. sur la commissure du 1er et 2ème doigts.
- un petit xanthome tubéreux de 0,5 cm. de diamètre au niveau de la première phalange du pouce.

. Au membre inférieur droit :

- plusieurs xanthomes plans et en relief de 0,5 à 1 cm. de diamètre sur la hanche droite.
- un gros placard tubéreux occupant toute la région fessière, sauf le quadrant supéro-externe.
- un gros xanthome tubéreux du sillon interfessier.
- les xanthomes fessiers débordent sur la partie supérieure de la face postérieure de la cuisse.
- de gros xanthomes tubéreux confluents au niveau du creux poplité, le débordant largement de part et d'autre.

- quatre xanthomes légèrement en relief de 2 cm. de long sur 0,5 cm. de large à la face postérieure de la cheville, ainsi qu'un gros xanthome tubéreux très saillant de 3 cm. de large sur 0,5 cm. de haut.
- enfin de gros xanthomes tubéreux de 8 cm. de haut sur 6 cm. de large à la face antérieure du genou.

. Au membre inférieur gauche, la distribution est symétrique, sauf à la face postérieure de la cheville où l'on note un xanthome très saillant de 12 mm. de long sur 8 mm. de haut et 2 petits xanthomes plans de 2 à 3 mm. de diamètre, et 1 petit xanthome de 8 mm. de diamètre à la face dorsale de la 1ère phalange du 4ème orteil.

. Le reste de l'examen montre :

- l'absence de gérontoxon et de xanthélasma
- l'absence de toute manifestation fonctionnelle cardiovasculaire (l'examen physique, scopique et électrique est strictement normal, avant et après effort).
- l'absence de souffle au niveau des territoires vasculaires.
- les pouls périphériques sont bien perçus.
- il n'y a pas de signes pouvant plaider en faveur d'une éventuelle insuffisance vertébro-basilaire.

Le reste de l'examen est rigoureusement normal, et il n'y a en particulier aucun signe d'hypothyroïdie. Le F.O. est normal.

. Le bilan biologique donne les résultats suivants :

. lipides totaux : 16 g °/₀₀
. cholestérol total : 5,45 g °/₀₀
. phospholipides : 5 g/l
. densité optique : 0,080

Enquête génétique :

- La mère, qui ne se plaint d'aucun trouble fonctionnel, est examinée au titre de l'enquête génétique systématique.

. Il n'y a pas de xanthélasma, ni de gérontoxon.

. Il existe un petit xanthome tendineux sur le tendon extenseur du médius de la main droite, difficile à dissocier de l'articulation métacarpo-phalangienne.

. Il n'y a pas de xanthomes cutanés.

. L'examen cardio-vasculaire est rigoureusement normal ; la tension artérielle à 14/8 aux deux bras.

. Le bilan biologique donne les résultats suivants :

. lipides totaux : 8,50 g/l
. cholestérol total : 2,80 g °/₀₀
. phospholipides : 2 g °/₀₀

- Le père, âgé de 38 ans, a eu depuis 1962 plusieurs épisodes de douleurs précordiales atypiques, survenant indépendamment de tout effort, non constrictives, n'irradiant ni dans l'épaule, ni dans le bras gauche. Cependant l'enregistrement d'un électrocardiogramme permet de découvrir un infarctus antérieur étendu ancien. Par ailleurs :

. Il n'y a pas de gérontoxon, ni de xanthélasma
. Il n'existe aucun xanthome, ni cutané, ni tendineux.

Le bilan biologique objective :

. cholestérolémie totale : 3,18 g °/₀₀

- Les deux frères (jumeaux) de Catherine sont en bonne santé. Ils n'ont pu être examinés ni cliniquement, ni biologiquement.

Les deux dernières observations ne comportent pas d'étude familiale car, dans les deux cas, les parents sont inconnus. Cependant, l'existence d'une forme cutanéo-tendineuse, la sévérité de l'atteinte clinique et biologique plaident en faveur de formes homozygotes de X.T.H.F.

Observation IX -

Le jeune LAF ..., âgé de 15 ans 1/2, est vu pour la première fois dans le service en Avril 1966.

C'est à l'âge de 4 ans que l'on note l'apparition, au niveau du coude gauche, d'une petite tuméfaction indolore, de la taille d'une lentille. A l'âge de 8 ans, le malade fait un ictère de type indéterminé au décours duquel on constate que la tuméfaction du coude gauche a augmenté de volume (taille d'une pièce de un franc) et qu'une tuméfaction identique est apparue au coude droit. Un chirurgien, alors consulté, évoque un trouble du métabolisme des lipides et fait doser le cholestérol qui est à 8 g °/₀₀. Les xanthomes sont enlevés chirurgicalement et un régime dépourvu de graisses animales est prescrit.

Entre 9 et 14 ans, on note l'apparition de quelques xanthomes cutanés au niveau des poignets et des genoux. L'on ne signale aucune manifestation cardio-vasculaire, mais des épisodes fréquents de céphalée avec anorexie et intolérance digestive absolue.

Au cours d'une hospitalisation aux Enfants-Malades, en Décembre 1965, un bilan lipidique est effectué :

. le cholestérol total est à 4,75 g °/₀₀
. les lipides totaux à 11,25 g °/₀₀

Il est alors adressé dans le service. A l'examen, on remarque :

- un arc cornéen, bilatéral et symétrique, incomplet de type polaire supérieur entre 10 et 2 heures.
- un xanthome cutané à la face postérieure du genou droit
- un xanthome tubéreux à la face postérieure du coude droit, au voisinage de la cicatrice d'exérèse.
- des xanthomes tendineux, au niveau du tendon sous-rotulien droit, des deux tendons achilléens, du tendon extenseur du gros orteil gauche.

L'examen cardio-vasculaire clinique, radiologique et électrique est rigoureusement normal à cette époque, de même que l'exploration des divers territoires artériels. La tension artérielle est à 14/9 aux deux bras. Un régime comportant 5 gr. de lipides et 20 gr. d'huile de maïs est institué pendant deux mois, sans effet notable sur le chiffre du cholestérol total qui reste aux environs de 4,10 g °/₀₀.

En Juin 1966, on note l'apparition d'un souffle systolique au niveau du creux sus-claviculaire droit, confirmé par la phonocardiographie. Pendant 15 jours, le malade reçoit un traitement par le sulfate de magnésie à raison d'une ampoule par jour en intra-veineux, mais ce traitement doit être arrêté en raison d'une réaction vaso-motrice brutale. Un traitement par la Néomycine (2 g/j.) est alors commencé. C'est à cette époque qu'apparaissent pour la première fois des précordialgies sans rapport avec l'effort, des vertiges vrais rotatoires, des céphalées frontales. L'E.C.G. est normal, les artères périphériques palpables, le F.O. normal. Le cholestérol total est à 4 g °/₀₀, les lipides totaux à 11 g °/₀₀. Le traitement par la Néomycine (3 g/j.) est poursuivi.

On ne note guère de modifications jusqu'en septembre 1967, date à laquelle on découvre un souffle systolique carotidien bilatéral, plus intense à droite. Devant les résultats biologiques (CT à 6,80 g °/₀₀, LT à 18 g °/₀₀), un traitement par la cholestyramine à la dose de 30 g/j. est commencé, mais est malheureusement suivi épisodiquement.

Un bilan cardiaque est effectué :

- les précordialgies ont disparu
- il existe un souffle systolique de base au foyer aortique, avec claquement de B_2, un souffle systolique intense le long de la gouttière carotidienne droite, moins intense à gauche et un souffle systolique dans les deux creux sus-claviculaires, confirmé par le phonocardiogramme.

l'artériographie, cependant, ne met pas en évidence d'irrégularité pariétale de l'aorte proximale.

- il existe également un petit souffle systolique perçu sur l'aorte abdominale, sur les deux fémorales au triangle de Scarpa, sans signe déficitaire d'aval.
- l'E.C.G. est normal.

En raison de l'inefficacité de la cholestyramine, celle-ci est arrêtée en Février 1968 et un régime strict sans graisses est institué, sans résultats très appréciables. Un traitement par le CIBA à la dose de 6 comprimés par jour est commencé en Mai 1968.

L'enquête génétique n'a malheureusement pu être effectuée ; le jeune LAF ... est pupille de la Nation. Le père est inconnu, la mère a été déchue de ses droits, ses cinq frères et soeurs n'ont pu être retrouvés.

Cependant, la forme cutanéo-tendineuse, l'augmentation considérable de la cholestérolémie, la précocité et l'importance des lésions cardio-vasculaires, plaident en faveur d'une forme homoxygote de X.T.H.F.

Observation X -

Madame R .... est âgée de 40 ans lorsqu'elle est hospitalisée dans le service en Novembre 1966. Dès la naissance, on note la présence de xanthomes tubéreux des deux coudes, et de xanthomes cutanés en bracelet au niveau des deux poignets, ces derniers ayant disparu spontanément au moment de la puberté.

Vers 12 ans, apparition de xanthomes au niveau des aponévroses plantaires. Les autres dépôts extra-vasculaires de cholestérol sont apparus plus tardivement, vers 28 ans, sans qu'on puisse préciser l'ordre chronologique de survenue. A partir de ce moment, elle suit d'elle-même un régime pauvre en graisses. Ce n'est qu'en Février 1966 qu'un bilan lipidique est pratiqué pour la première fois. Il révèle un cholestérol total à 8,60 g °/₀₀, des lipides totaux à 13,35 g °/₀₀.

En plus du régime, un traitement de 8 comprimés par jour de Clofibrate est prescrit, qu'elle suivra jusqu'en Mai 1967.

A l'examen, on note :

- des xanthomes tendineux, au niveau des tendons extenseurs des mains : 2ème, 3ème, 4ème doigts à droite, 2ème, 3ème, 4ème, 5ème doigts à gauche, à raison d'un xanthome par tendon au voisinage de l'articulation métacarpo-phalangienne ; un xanthome sur le tendon sous-rotulien gauche ; un xanthome sur chaque

tendon d'Achille, très volumineux, l'épaississant sur une hauteur de 7 cm.

- des xanthomes aponévrotiques, au niveau de la partie médiane des deux aponévroses plantaires.
- des xanthomes tubéreux à la face postérieure des deux coudes, unique et volumineux à gauche, faits à droite de 4 petits éléments de la grosseur d'une tête d'épingle.
- de nombreux xanthomes plans aux plis de flexion des deux coudes, de la face interne des cuisses, du pli de flexion du genou gauche, des faces latérales du cou, de la face interne des deux bras.
- un xanthome erratique à la partie basse de la face externe du bras droit.
- un xanthome bilatéral, très développé, sur les paupières supérieure et inférieure, à l'angle interne des yeux et sur la racine du nez en monture de lunettes.
- un gérontoxon bilatéral, complet, circulaire.

L'auscultation cardiaque de cette malade, qui a fait auparavant 4 crises étiquetées rhumatisme articulaire aigu sans preuve biologique est normale. La tension artérielle est à 15/9 aux deux bras. Il n'existe aucune douleur coronarienne, aucun signe d'artérite des membres inférieurs ; la palpation et l'auscultation des divers territoires artériels ne révèlent rien d'anormal ; l'E.C.G. est satisfaisant. L'examen neurologique, fonctionnel et physique, est normal de même que le fond d'oeil.

Le bilan lipidique donne les résultats suivants :

. densité optique	:	0,080
. cholestérol total	:	6 g °/₀₀
. lipides totaux	:	15,5 g °/₀₀
. Kunkel-Phénol	:	129° V.
. triglycérides	:	1 g °/₀₀

Cette formule est typique d'une forme majeure de X.T.H.F. Mais l'enquête familiale est malheureusement impossible, les parents étant inconnus.

II - SYNTHESE

A la lumière de ces observations, il est possible de décrire un tableau clinique et biologique bien particulier aux formes homozygotes de X.T.H.F.

1 - Expression clinique extra-vasculaire : il ressort de notre étude que le fait dominant est l'extraordinaire profusion de la xanthomatose cutanée (xanthomes plans et tubéreux), qui prend largement le pas sur la xanthomatose tendineuse.

- Les xanthomes cutanés, présents dans deux cas dès la naissance (Obs. 1 et X) apparaissent en général très tôt, dans les 12 ou 15 premières années de la vie. Ils atteignent le plus souvent les membres, et à ce niveau surtout les plis de flexion et la face d'extension des différentes articulations, alors qu'ils épargnent en règle le tronc, le cou et la face (à l'exception du xanthélasma). Outre cette situation particulière et leur allure plane ou tubéreuse, ces xanthomes cutanés ont une coloration orangée ; fait bien particulier, ils n'ont aucune tendance à la régression spontanée, mais tendent par contre à déborder en nappe le territoire atteint, fait qui les différencie absolument des xanthomatoses tubéreuses vraies. Le seul xanthome cutané que l'on retrouve au niveau de la face est le xanthélasma ; fait particulier, celui-ci n'est ni le plus précoce, ni le plus constant, alors qu'il est en règle le seul xanthome cutané dans la forme commune de la X.T.H.F.

- Les xanthomes tendineux passent toujours au second plan du tableau clinique : d'une part, ils apparaissent plus tardivement que les xanthomes cutanés (comme si un assez long délai était nécessaire pour leur développement, alors que ce délai serait réduit au minimum pour les xanthomes cutanés), d'autre part, ils n'atteignent jamais une aussi grande exubérance que les xanthomes cutanés. Leur siège de prédilection, comme dans la forme commune de la X.T.H.F., est les tendons extenseurs des doigts et les tendons d'Achille.

- L'arc cornéen, signe classique de la forme commune de X.T.H.F., apparaît ici très précocément. Il a été noté dans 7 de nos observations, et l'âge auquel il a été remarqué est respectivement : 11, 15, 16, 16, 17, 24 et 28 ans.

- Les xanthomes aponévrotiques, localisation très rare dans la forme commune de X.T.H.F., n'ont été remarqués que dans l'Obs. X, concernant une femme de 40 ans porteuse de xanthomes plantaires.

- Les xanthomes sous-périostés, localisés électivement au niveau des tubérosités antérieures des tibias ont été notés dans 2 observations (Obs. II et VI).

- Enfin, certaines manifestations semblent assez particulières à cette forme homozygote de X.T.H.F.. Il en est ainsi :

. des crises de tendinite pseudo-rhumatismale (dont le diagnostic est souvent fait a posteriori).

. et des atteintes articulaires, que nous n'avons pas eu le privilège de noter dans nos observations, mais sur lesquelles KHACHADURIAN (55) a récemment attiré l'attention. Rapportant 18 cas de formes homozygotes de X.T.H.F., celui-ci a noté chez 10 malades une ou plusieurs manifestations articulaires au cours de l'évolution de l'affection. Le tableau réalisé est celui d'une arthrite migratrice dont les caractères cliniques sont en tout point semblables à ceux du R.A.A. : atteinte successive des grosses articulations, frappant l'articulation et surtout les tissus péri-articulaires, sans aucune relation topographique avec les xanthomes. KHACHADURIAN (55) pense que cette "arthrite migratrice" est bien différente du R.A.A. car :

- Chez aucun des 10 malades étudiés, il n'a noté d'autres manifestations cliniques de R.A.A.

- Les lésions valvulaires constatées chez quelques-uns de ces patients peuvent fort bien être expliquées par l'hypercholestérolémie (dépôts de cholestérol au niveau des sigmoïdes aortiques et plus rarement de la valve mitrale). Il a constaté de telles lésions à l'autopsie d'un de ses malades, qui était porteur de son vivant d'une sténose aortique, d'une insuffisance aortique et d'une sténose mitrale. Ces constatations nécropsiques se rapprochent de notre Obs. 1.

- Le dosage des antistreptolysines 0 a été trouvé élevé seulement dans 2 cas, et il n'y avait pas d'augmentation significative lors des accès articulaires - De même, le prélèvement de gorge, pratiqué systématiquement, n'a jamais mis en évidence la présence de Streptocoque Hémolytique.

- Certes la vitesse de sédimentation est souvent accélérée, mais ce fait est de constatation fréquente dans la X.T.H.F., indépendamment de toute infection intercurrente.

Ayant ainsi éliminé le diagnostic de R.A.A., KHACHADURIAN a fait doser l'uricémie, mais dans les 7 observations où elle fut dosée, elle s'est toujours révélée normale. Enfin, l'hypothèse d'un dépôt articulaire de cholestérol, pour expliquer cette "arthrite migratrice", n'a pas été confirmée par l'examen du liquide synovial et l'examen histologique de la synoviale d'un malade décédé.

2 - Expression clinique vasculaire : elle ne se distingue pas de l'atteinte vasculaire de la forme commune de X.T.H.F. dans sa localisation, mais elle est très remarquable par sa précocité, sa fréquence et surtout sa gravité qui font de la forme homozygote de X.T.H.F. une affection au pronostic effroyable. Quatre de nos observations seulement sont indemnes d'atteinte vasculaire cliniquement accessible (Obs. II, VII, VIII et X).

- Le territoire coronatien est le plus fréquemment atteint : angor typique ou atypique (3 cas), infarctus du myocarde (noté 3 fois aux âges respectifs de 20 : obs. I ; de 24 ans : obs. III et de 30 ans : obs. VI). De simples anomalies de l'E.C.G. sont relevées à l'âge de 10 ans (obs. V) et 11 ans (obs. IV).

- L'atteinte du territoire vasculaire cérébral vient ensuite, avec un tropisme tout particulier pour le territoire vertébro-basilaire : soit simples troubles fonctionnels (Obs. VI et IX), soit déficits hémiplégiques transitoires (notés à 22 ans dans les Obs. I et III).

- Par contre, l'atteinte du territoire vasculaire des membres inférieurs est beaucoup moins fréquente, du moins sur le plan fonctionnel, car l'auscultation systématique des artères iliaques et fémorales révèle souvent la présence de souffles.

- Les signes fonctionnels d'ischémie mésentérique ont été relevés à 2 reprises (Obs. I et VI), respectivement aux âges de 22 et 28 ans.

- Enfin, l'auscultation systématique des différents territoires vasculaires permet de noter la présence fréquente de souffles, alors que les souffles proprement cardiaques apparaissent plus rares. Dans l'observation I, le souffle d'insuffisance aortique majeure avait pour support anatomique un dépôt xanthomateux au niveau de l'appareil valvulaire sigmoïde (anatomiquement vérifié). Dans les observations V et IX, il existe un souffle de rétrécissement aortique orificiel. La sténose aortique est rarement signalée dans la littérature, mis à part plusieurs cas de KHACHADURIAN (53), deux cas de HARRIS-JONES (44), et l'observation de STANLEY (88).

3 - L'expression biologique de la maladie apparaît parfaitement stéréotypée :

a - Parmi les différentes fractions des lipides circulants, le cholestérol est toujours considérablement augmenté, souvent supérieur à 6 g °/₀₀ ; une telle valeur, très rare dans la forme commune de X.T.H.F., doit faire systématiquement évoquer la possibilité d'un héritage biparental de la tare hypercholestérolémique. Parallèlement à l'hypercholestérolémie, l'augmentation des phospholipides est également frappante, mais ceux-ci restent en retrait du chiffre de la cholestérolémie, de sorte que le rapport $\frac{\text{Phospholipides}}{\text{Cholestérol total}}$ reste aux environs de 70 %. La densité optique est toujours normale, indiquant la parfaite solubilité de la surcharge lipoprotéique incriminée, et l'absence de toute surcharge lipidique associée : les triglycérides restent en effet toujours dans les valeurs normales. Enfin, le test de Kunkel-Phénol est toujours considéra-

blement augmenté, et une telle augmentation associée à un sérum parfaitement clair à jeûn permet d'affirmer une surcharge en bêta-lipoprotéines lourdes. (tableau 19).

b - L'électrophorèse des lipoprotéines selon la technique de LEES et HATCH (56), pratiquée systématiquement chez tous nos malades, montre à l'évidence une bande de bêta-lipoprotéines intensément colorée, une diminution nette, voire une absence de la bande des alpha-lipoprotéines. Dans aucun cas, bien entendu, il n'a été constaté de pré-bêta-lipoprotéines ou de broad-bêta-lipoprotéines.

c - Cette surcharge en bêta-lipoprotéines est encore confirmée par le fractionnement en ultra-centrifugation préparative effectué grâce à l'obligeance du Docteur Ph. LAUDAT. On note dans tous les cas l'augmentation constante des bêta-lipoprotéines lourdes $1.019 < d < 1.063$, et l'appauvrissement en alpha-lipoprotéines $1.063 < d < 1.210$. (Tableau 20).

Toutes ces épreuves indiquent la surcharge considérable et élective des bêta-lipoprotéines lourdes dans les formes homozygotes de X.T.H.F.

d - Quelques examens plus particuliers ont été effectués :

. dosages lipidiques après 10 heures et 12 heures de jeûne complet : chez le sujet normal et dans le type II de FREDRICKSON, les valeurs sont identiques à ces 2 examens, alors que dans les hyperglycéridémies les valeurs trouvées à 12 heures sont plus faibles que celles notées à 10 heures. De tels dosages, effectués dans l'obs. IX, donnent les résultats suivants :

	D.O.	C.T.	T.G.	P.L.	L.T.	K.P.
10 h.	0,080	6,70	0,92	4,90	17,20	100
12 h.	0,080	6,70	0,86	4,90	17	100

. L'activité lipoprotéine-lipase, toujours normale dans ce type d'hyperlipidémie, a été contrôlée de façon systématique dans 3 de nos observations, et a donné les résultats suivants :

- obs. IV : 0,53 μEq/ml/mn.
- obs. VI : 0,44 μEq/ml/mn.
- obs. IX : 0,45 μEq/ml/mn.

	Consanguinité des parents						Pas de consanguinité			Parents inconnus	
	OBS. I BES ... Pierre	OBS. II BES ... François	OBS. III DEL ..	OBS. IV DAR ...	OBS. V HAD ...	OBS. Vbis KHO ...	OBS. VI BRI ...	OBS. VII LEC ...	OBS. VIII BEC ...	OBS. IX LAF ...	OBS. X RAE ...
Cholestérol total : g °/oo	7,43 ± 1,60 *	5,69 ± 0,91 *	9,32 ± 1,36 *	9,10	9,30	10,40	7,40	5,40	5,45	6,38 ± 0,64 *	6,90
Lipides totaux : g °/oo	17,40	13	21,60	23	27,60	25	21,80	16,60	16	18,80	18
Triglycérides : g °/oo	1,26 ± 0,46 *	0,75 ± 0,12 *	1,54 ± 0,06 *	0,20	2,76	1,20	1,40	0,60	0,55	0,83 ± 0,66 *	0,82
Phospholipides : g °/oo	-	5,10	6,80	4,80	6,50	6,80	5,40	4,80	5	4,20	4,75
Densité optique	0,080	0,080	0,080	0,080	0,180	-	0,080	0,080	0,080	0,080	0,080
Kunkel-Phénol	150	110	160	140	165	150	102	96	-	93	125

* Moyenne et Ecart-type calculés sur 10 dosages effectués avant tout traitement.

- ELECTROPHORESE des LIPOPROTEINES -

	OBS. I	OBS. II	OBS. III	OBS. IV	OBS. V	OBS. Vbis	OBS. VI	OBS. VII	OBS. VIII	OBS. IX	OBS. X
β lipoprotéines	↗ +++	↗ +++	↗ +++	↗ +++	↗ +++	↗ +++	↗ +++	↗ +++	↗ +++	↗ +++	↗ +++
α lipoprotéines	↘ ++	↘ ++	↘ ++	↘ ++	↘ ++	↘ ++	↘ ++	↘ ++	↘ ++	↘ ++	↘ ++
Chylomicrons pré β lipoprotéines broad β lipoprotéines	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	OBS. I			OBS. II		
	cholestérol g °/oo	lipides g °/oo	triglycérides g °/oo	cholestérol	lipides	triglycérides
Sérum	7,21	15,81				
Chylomicrons : <1.006	1,24	2,87		0	0	0
β LP légères : <1.019	0,12	0,38		0,2	0,5	0,2
β LP lourdes : <1.063	4,93	12,65		3,8	9,6	0,6
α LP : <1.21	0,29	0,90		0,3	2,7	0,1

	OBS. III			OBS. IV			OBS. V			OBS. IX			OBS. X		
	ch. g °/oo	PL g °/oo	LT g °/oo	ch. g °/oo	PL g °/oo	LT g °/oo	ch. g °/oo	PL g °/oo	LT g °/oo	ch. g °/oo	PL g °/oo	LT g °/oo	ch. g °/oo	PL g °/oo	LT g °/oo
Sérum	6,6		26,7	8,4	4,4	17,6	10,90	5,85	19,57	4,7	2,8	8,8	4,40	3,84	10,18
Chylomicrons : <1,006	1,7			0,1	0,1	0,5	0,67	0,37	1,64	0,1	0,1	0,3	0,18	0,11	0,47
β LP légères : <1,019	0,9	0,3	2,8	0,1	0,1	0,3	1,17	0,70	2,40	0,1	0,1	1,4	0,37	0,17	0,58
β LP lourdes : <1,063	3,3	1,6	9,3	6,0	3,3	15,8	5,58	3,47	11,59	3,5	1,7	6,0	3,79	2,11	6,91
α LP : <1,210				0,5	0,4	1,3	0,21	0,25	0,60	0,2	0,2	0,4	0,29	0,35	0,92

ch. : cholestérol
P.L. : Phospholipides
L.T. : Lipides totaux

β LP : β lipoprotéines
α LP : α lipoprotéines

. L'étude immunologique des lipoprotéines a constamment montré l'absence de lipoprotéine immunologiquement anormale. Les techniques d'immuno-électrophorèse en gélose, de diffusion en plaques d'OUCHTERLONY confirment en effet que la bêta-lipoprotéine correspond à la bêta-lipoprotéine normale car (Dr. Ph. LAUDAT), elle est précipitée en immuno-électrophorèse par le sérum anti-bêta lipoprotéine normal avec un trait superposable au trait de précipitation du témoin. De même, l'alpha-lipoprotéine est présente dans le sérum, quoique diminuée, car on retrouve en immuno-électrophorèse son trait de précipitation avec un sérum anti-alpha-lipoprotéine.

. L'analyse de la composition en acides aminés de l'apoprotéine bêta du plasma a été effectuée dans les observations IX et X grâce à l'obligeance de MM. PINON et LAUDAT, et les résultats en sont consignés dans (74). Les différences observées entre la composition de l'apoprotéine dans ces 2 observations et celle du plasma témoin ne sont pas significatives aux seuils de probabilité 0,001 et 0,01. Ces résultats permettent de penser que la composition qualitative de l'apoprotéine bêta plasmatique en acides aminés dans la X.T.H.F. et chez le sujet normal est la même, et que leur composition quantitative n'est pas significativement différente.

e - Enfin, les examens complémentaires habituels montrent :

- que la recherche de troubles du métabolisme des hydrates de carbone est négative (les glycémies et hyperglycémies provoquées restent dans les limites de la normale), sauf dans deux observations où les critères de FAJANS et CONN sont légèrement dépassés.

- que l'uricémie s'est révélée normale, toujours inférieure à 60 mg ‰, sauf dans l'obs. IX où elle atteint le chiffre de 76 mg ‰. Ces résultats corroborent ceux de KHACHADURIAN (55) qui note que l'uricémie est relativement basse dans les formes homozygotes.

- que la vitesse de sédimentation est assez souvent réellement accélérée (3 cas sur 6) en dehors même de toute infection intercurrente, comme KHACHADURIAN l'a déjà noté (54).

4 - L'étude génétique : fait ressortir un certain nombre d'éléments particuliers :

- l'ethnie d'origine est assez variée, et, sur nos 11 observations, nous retenons 2 malades d'origine libanaise, 1 patient d'origine égyptienne, un autre d'origine sarde, 1 dernier d'origine Nord-Africaine.

- surtout, la fréquence de la consanguinité mérite d'être placée en exergue : 6 de nos patients sont issus d'un mariage consanguin entre cousins germains (6 premières observations). Hormis nos 2 dernières observations

où les parents sont inconnus, l'enquête génétique a permis de prouver que les deux parents des propositus sont tous deux porteurs de la tare hypercholestérolémique, du type hypercholestérolémie pure et non pas du type hyperlipidémie mixte. Les principaux traits cliniques et biologiques présentés par les ascendants, les collatéraux et la fratrie du propositus sont indiqués dans les observations. Il n'est point besoin de s'appesantir sur les enquêtes génétiques ici présentées pour prouver que dans tous les cas les deux parents sont porteurs d'une hyperlipoprotéinémie du type II, c'est-à-dire hypercholestérolémie essentielle ou forme commune de X.T.H.F.. Par ailleurs, comme le montre la figure ci-après (p. 126), il n'existe aucun chevauchement des valeurs lipidiques des propositus et des apparentés atteints. Il manque cependant un test formel pour prouver de façon absolue l'homozygotisme : c'est l'absence de descendance de tous ces patients dûe d'une part au préjudice esthétique de la xanthomatose, d'autre part et surtout aux complications cardio-vasculaires graves et précoces et à l'espoir de vie très réduit.

5 - L'étude anatomique :

- de la xanthomatose cutanée, effectuée à plusieurs reprises, n'a pas permis de mettre en exergue des faits histologiques particuliers à la forme homozygote, mais seulement de confirmer quelques notions déjà connues.

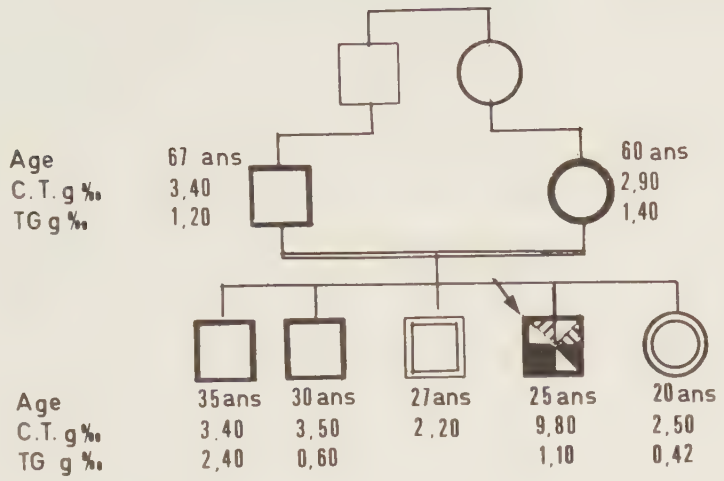
- de l'appareil cardio-vasculaire a été entreprise dans l'obs. I où le patient est décédé d'une pneumopathie aiguë.

a - L'examen histologique de la xanthomatose cutanée a été effectuée dans 4 observations (IV, VI, VII, X) : les lésions prédominent dans tous les cas dans la couche moyenne et profonde du derme qui sont envahies par des cellules du type histiocytaire dont le cytoplasme, très développé, est bourré de substances colorables par le Soudan (donc composées de cholestérol et de phospholipides), centrées sur les vaisseaux (Obs. IV) ou les glandes sudoripares (Obs. VIII).

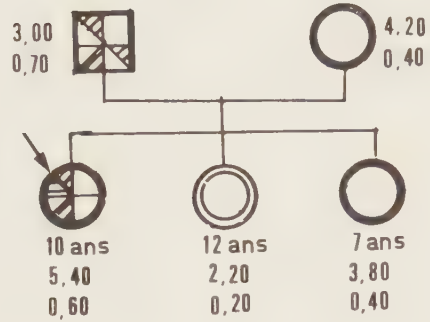
Fait essentiel, l'épiderme n'est jamais atteint. Dans l'observation I, le tissu élastique apparaît très raréfié.

b - Obs. I : examen histologique cardio-vasculaire (dû à l'obligeance du Pr. Ag. GROGOGEAT) et déjà rapporté dans (35) : les constatations essentielles ont été la présence de dépôts de cholestérol dans le fond des valves sigmoïdes (ce qui explique l'insuffisance aortique), et l'extraordinaire développement de l'athérosclérose, véritablement en nappe continue sur tout le système artériel.

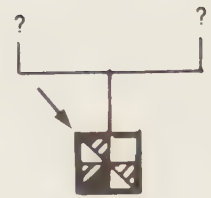
XANTHOMATOSES CUTANEO-TENDINEUSES (Formes Monstrueuses)



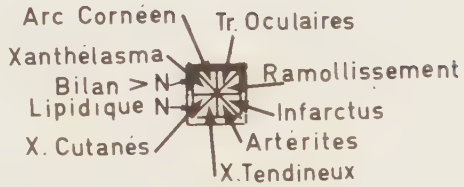
5 Familles de ce type



3 Familles

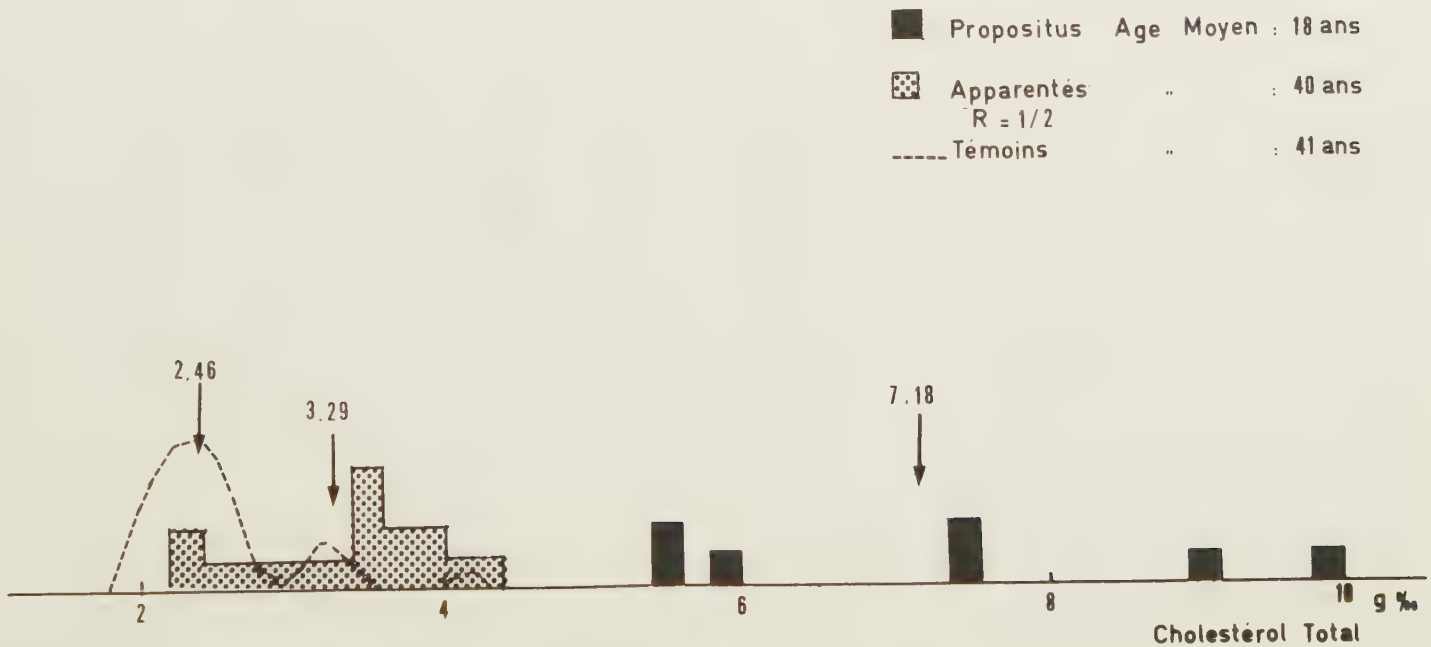


2 Familles



Formes "MONSTRUEUSES" CUTANEO_TENDINEUSES

d'HYPERCHOLESTEROLEMIES XANTHOMATEUSES



Il est donc intéressant de constater que l'athéromatose particulièrement développée de notre patient est beaucoup plus proche de l'athéromatose expérimentale créée chez l'animal que de l'athéromatose humaine commune. En effet, il existe macroscopiquement une véritable nappe continue sur les artères de gros et moyen calibres, et microscopiquement une infiltration cellulaire spumeuse strictement limitée à l'intima, respectant la limitante élastique sans lésion de la média. La réaction cellulaire, limitée à quelques réactions fibrocytaires est beaucoup moins développée que dans l'athéromatose humaine commune.

L'autre constatation marquante est le développement de xanthomes dans le fond des valves sigmoïdes, gênant leur occlusion. Un tel fait est absolument exceptionnel, et n'a été signalé, sauf erreur de notre part, que par POENGSEN (76), De GENNES (35) et KHACHADURIAN (53).

6 - Thérapeutique :

Il est actuellement établi que le régime dit "anticholestérol standard" (limité à moins de 100 mg. de cholestérol exogène, et en graisses saturées d'origine animale au profit des graisses désaturées) a une efficacité très restreinte dans la forme commune de la X.T.H.F., de même que les diverses drogues dites hypocholestérolémiantes (Acide Nicotinique, Hormones thyroïdiennes et leurs dérivés, oestrogènes et leurs dérivés, médications de nature protéinique ou aminée, médicaments bloquant la synthèse du cholestérol, clofibrate). Il est ainsi aisément prévisible que ces diverses armes thérapeutiques seront totalement inefficaces dans la forme majeure homozygote de X.T.H.F.. C'est ainsi que certaines thérapeutiques "héroïques" ont été proposées par différents auteurs :

- iléotransversostomie avec exclusion du transit du 1/3 terminal de l'intestin grêle, dans l'espoir de s'opposer à la réabsorption du cholestérol et des acides biliaires (BUCHWALD) (16).

- ligature des lymphatiques intestinaux pour s'opposer à l'absorption intestinale des graisses alimentaires (SERVELLE) (85).

- mais ces différentes interventions ne sont pas sans danger, ni dénuées de risques secondaires. C'est pourquoi le Pr. Ag. De GENNES (35) a eu le premier l'idée de proposer la plasmaphérèse, dans l'espoir d'entraîner une déplétion des bêta-lipoprotéines à un rythme supérieur à celui de leur synthèse endogène, compte tenu du fait que la durée de demi-vie de ces lipoprotéines, bien que non déterminée de façon précise, est estimée assez longue.

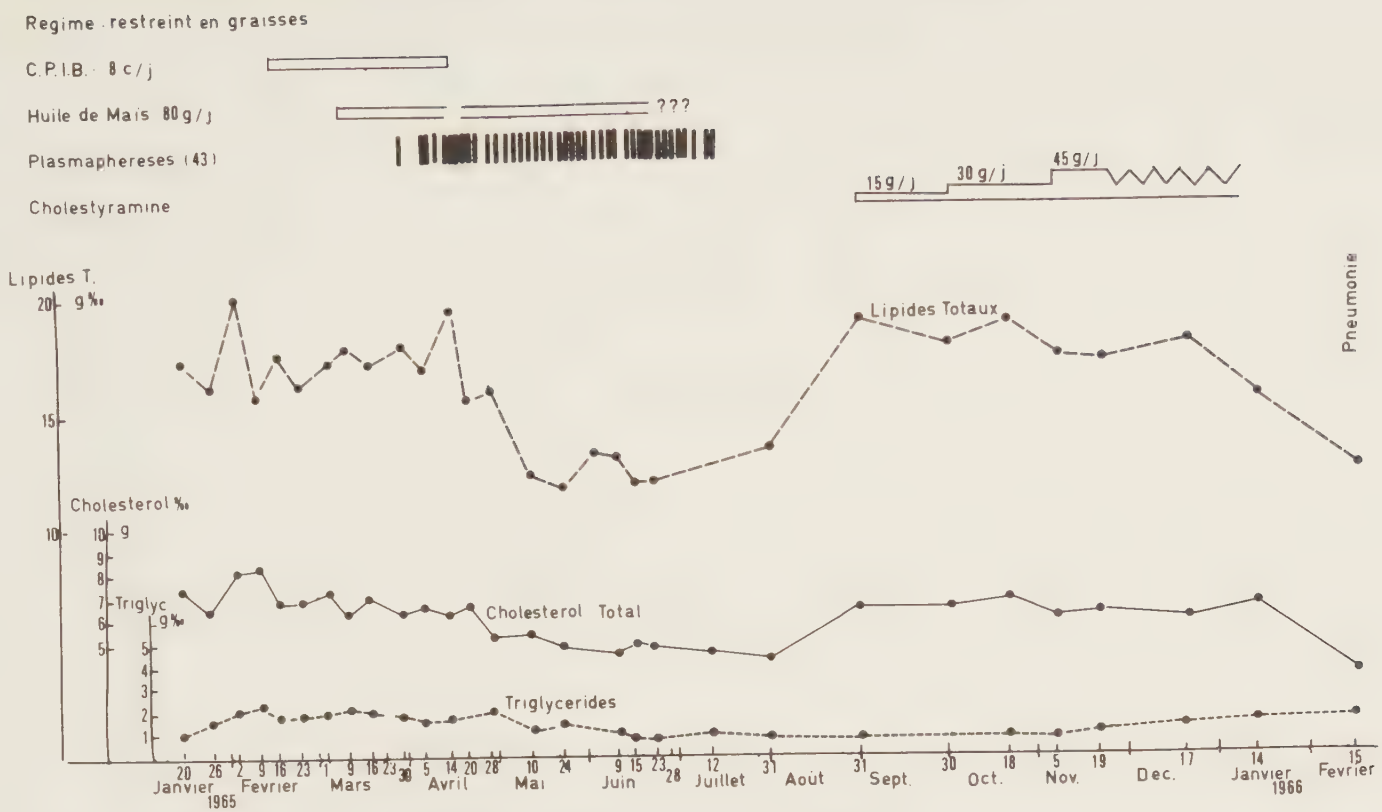
Un tel traitement par plasmaphérèse a été appliqué à 3 de nos patients, au rythme de 3 à 4 séances par semaine, chaque séance comportant une soustraction de 800 ml. de sang avec réintroduction immédiate des globules, soit une soustration d'environ 400 ml. de plasma à chaque fois.

- Obs. I : le fait marquant dans cette observation est l'exceptionnelle tolérance à ce traitement, malgré un état cardio-vasculaire très précaire. L'effet sur les anomalies biologiques est montrée par la courbe ci-jointe : le cholestérol a diminué de 36 % (de 7,20 à 4,50 g °/₀₀), les lipides totaux ont baissé de 37 % (de 19 à 12 g °/₀₀), les triglycérides n'ont pratiquement pas varié. La dénivellation maxima des anomalies lipidiques fut obtenue en l'espace de 60 jours. Cependant dans un délai se situant entre 40 et 60 jours après l'arrêt de cette thérapeutique, cholestérol et lipides totaux étaient revenus à leurs valeurs antérieures. (courbe page ci-contre).

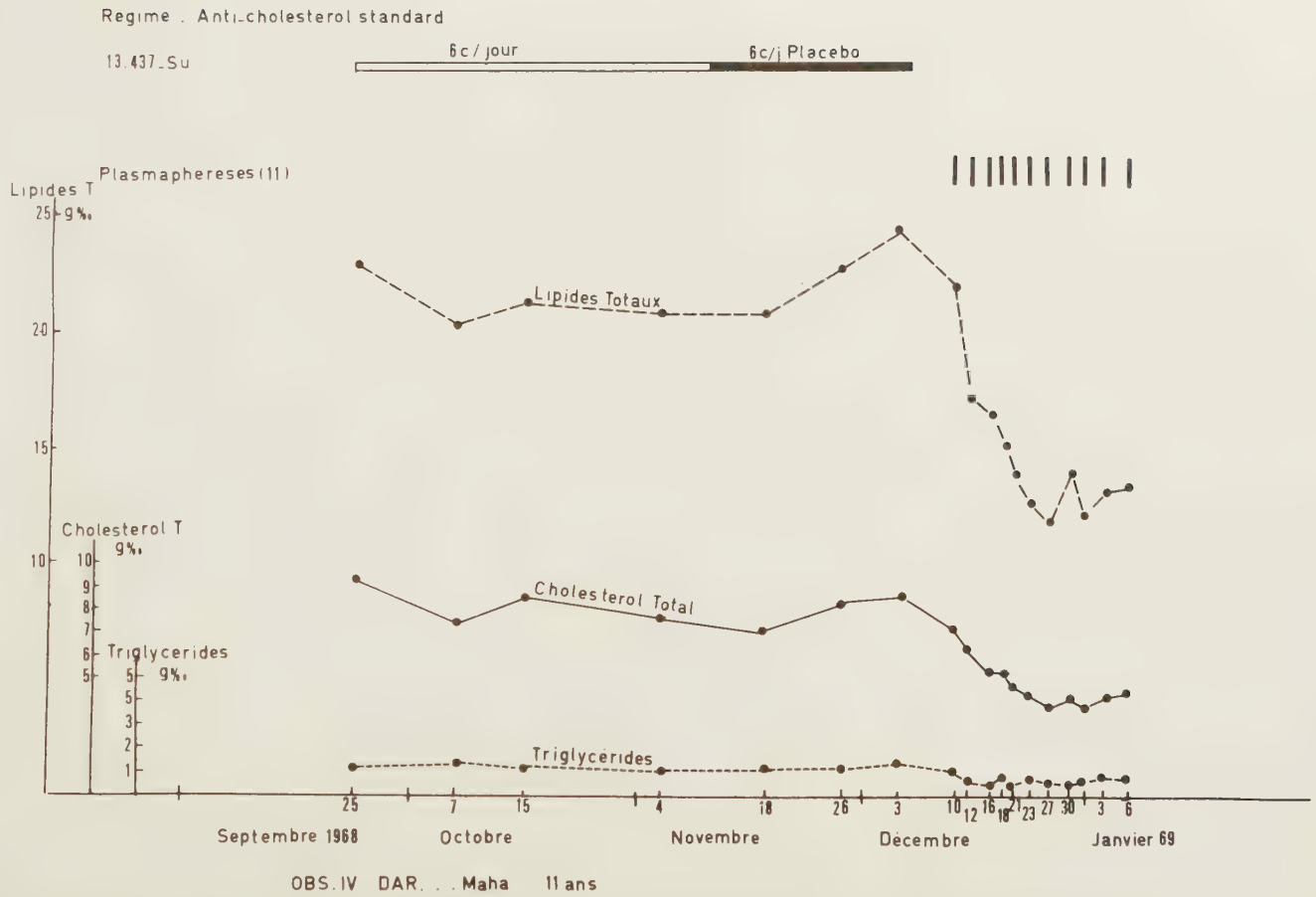
- Obs. IV : (courbe : page 130)

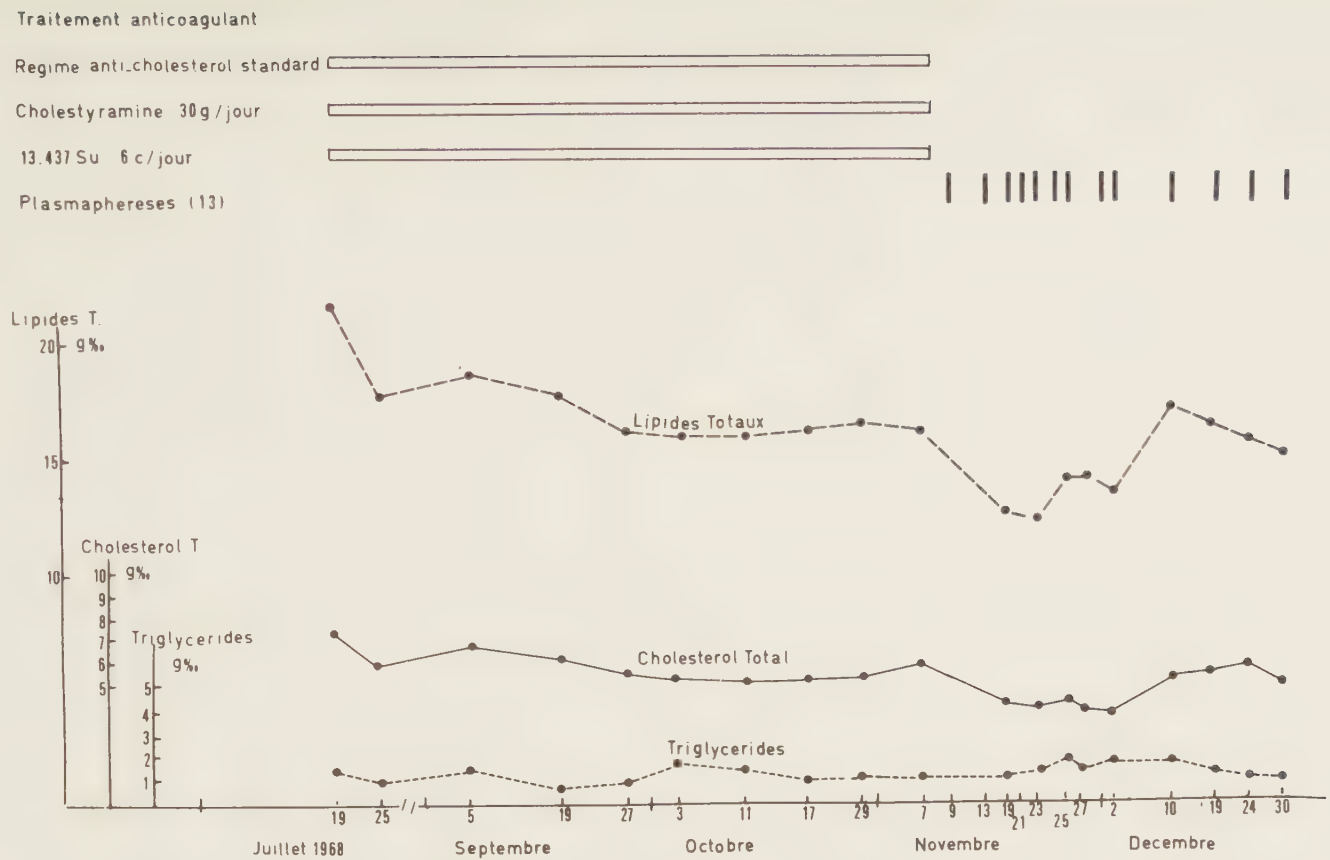
- Obs. VI : (courbe : page 131)

Il est certes encore trop tôt pour se faire une idée de la valeur de la plasmaphérèse dans la thérapeutique des formes majeures de X.T.H.F., mais dès à présent on peut retenir son action constante, sa remarquable tolérance, et son efficacité à court terme. Il reste à préciser les modalités d'un traitement d'entretien susceptible de conserver les bénéfices acquis par cette thérapeutique très exigeante, mais dont l'exigence même trouve sa nécessité vis-à-vis des menaces vitales redoutables et précoces des formes homozygotes de la X.T.H.F.



OBS. I BES. . . Pierre 23 ans


Regime . Anti-cholesterol standard
13.437-Su
6c / jour
6c/j Placebo
Plasmaphereses (11)
Lipides T
g%
Lipides Totaux
Cholesterol T
g%
Cholesterol Total
Triglycerides
g%
Triglycerides
Septembre 1968
Octobre
Novembre
Décembre
Janvier 69
OBS. IV DAR. . . Maha 11 ans



OBS. VI BRI. . . Rene 29 ans

TROISIEME PARTIE

COMPARAISON DE LA FORME COMMUNE ET DE LA FORME HOMOZYGOTE DE X.T.H.F.

A - Etude des signes cliniques :

Cette comparaison a été effectuée au moyen de l'analyse factorielle (méthode exposée ci-dessus), dans le but de savoir si la "concentration des différents malades atteints de forme homozygote" était identique et superposable à la "concentration des malades atteints de forme commune de X.T.H.F.".

1 - Une première étude a été conduite avec les 15 paramètres précédemment énoncés ; elle révèle la stricte superposition entre hétérozygotes et homozygotes, ceux-ci ayant le même profil clinique mais plus accentué, tant chez les hommes que chez les femmes.

2 - Une deuxième étude avec seulement 9 paramètres a donné les résultats suivants (année de naissance, cholestérolémie, triglycéridémie, xanthomes des tendons extenseurs des doigts et des tendons d'Achille, arc cornéen, xanthélasma, xanthomes sous-périostés et asthénie) :

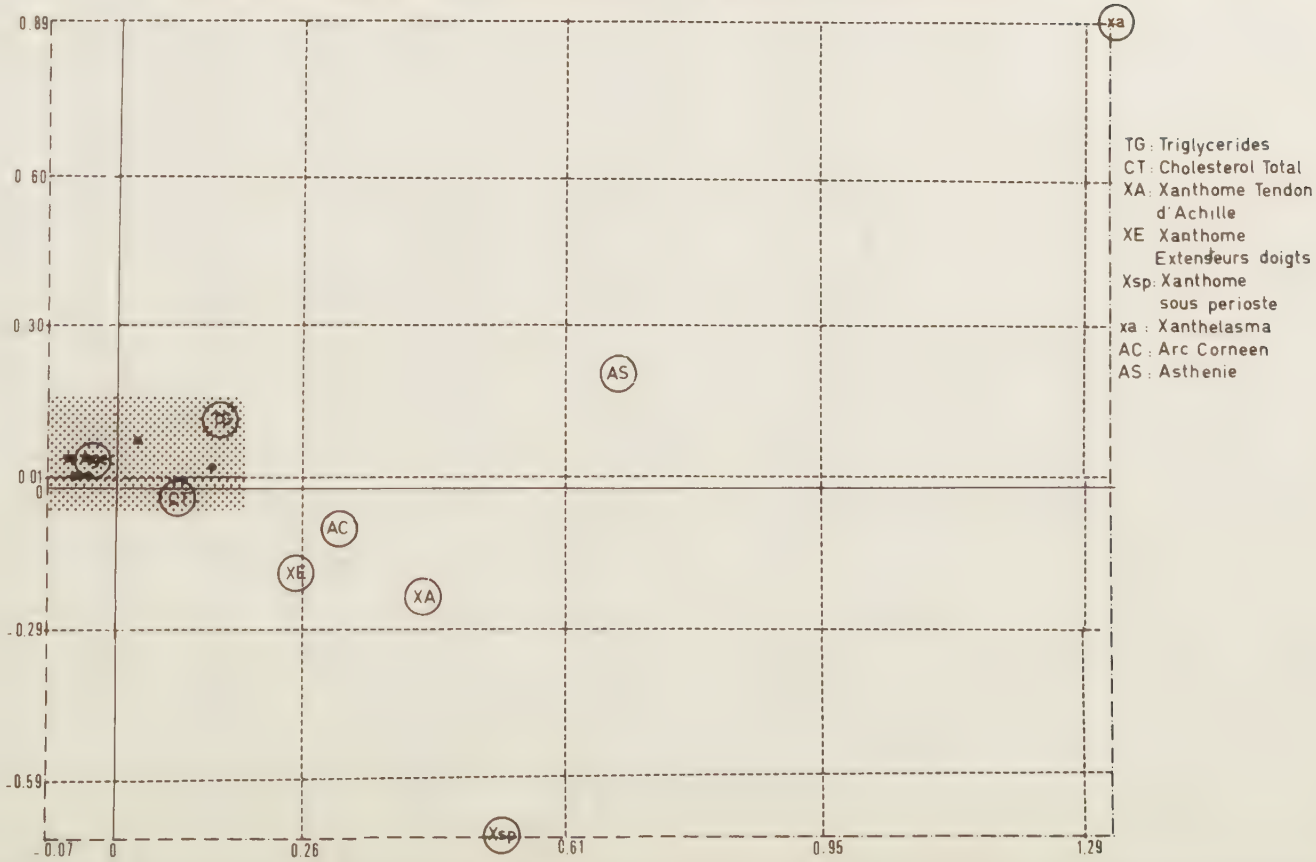
a - dans le sexe masculin : une stricte superposition des 5 formes homozygotes et des 100 formes habituelles, régulières, de X.T.H.F. (tableau 26)

N.B. : le semis de points représente les formes hétérozygotes, les gros points en surimpression figurent les formes homozygotes.

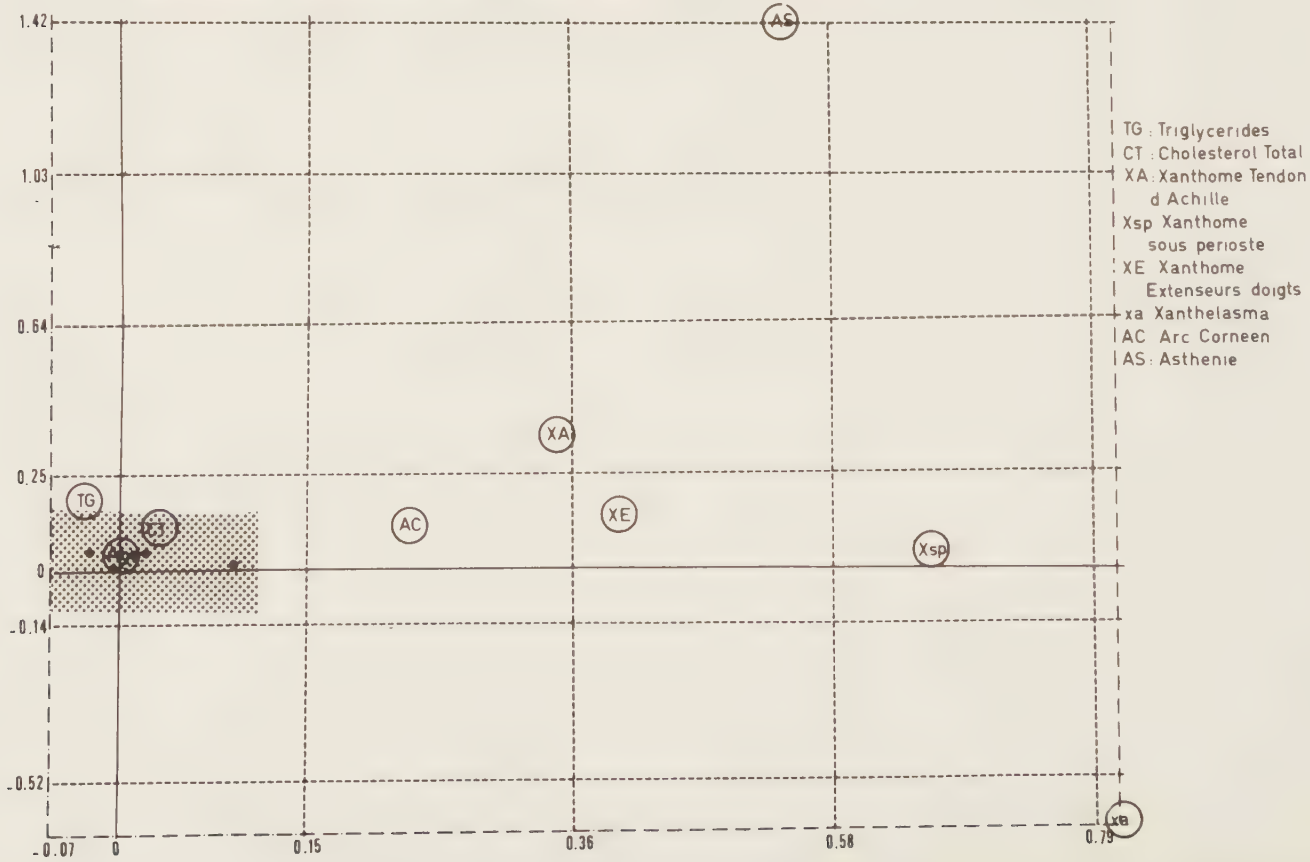
b - dans le sexe féminun : des résultats équivalents sont obtenus chez les 4 formes homozygotes et les 52 formes communes de X.T.H.F. (tableau 27)

La même étude effectuée en mélangeant les deux sexes a donné les mêmes résultats.

ANALYSE FACTORIELLE des PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES (SANS les Complications Cardio_vasculaires)
dans le SEXE MASCULIN chez 5 FORMES HOMOZYGOTES et 100 FORMES COMMUNES de X.T.H.F.



ANALYSE FACTORIELLE des PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES (SANS les Complications Cardio-vasculaires)
dans le SEXE FEMININ chez 4 FORMES HOMOZYGOTES et 52 FORMES COMMUNES de XTHF

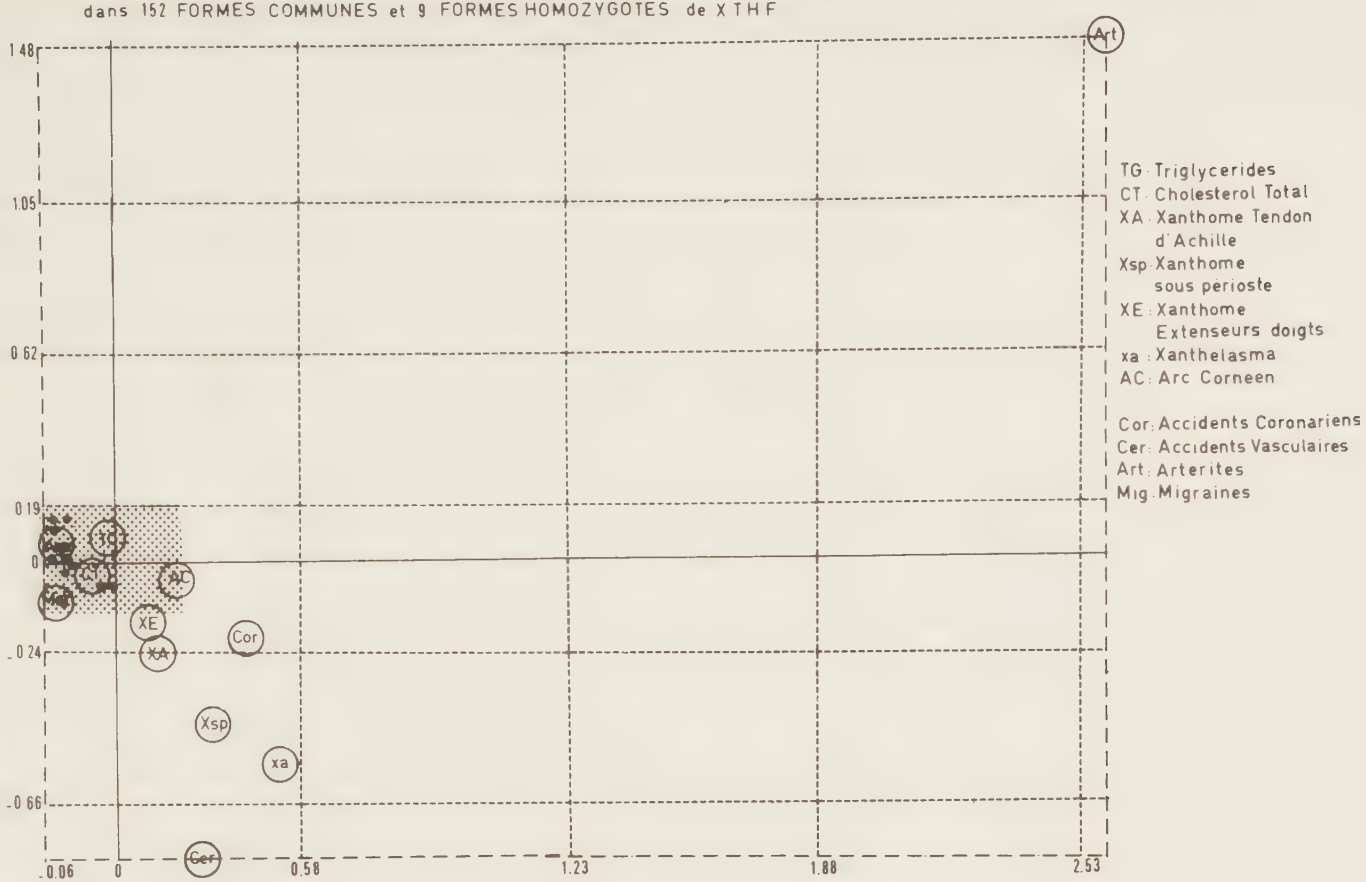


B - Etude des signes cliniques et des complications cardio-vasculaires :

Avec un total de 12 paramètres (on a ajouté les accidents coronariens, les accidents vasculaires cérébraux et l'artérite des membres inférieurs), on arrive à la conclusion que les formes homozygotes se "projettent" au centre du nuage des points constitué par les sujets atteints de forme commune si l'on étudie les deux sexes séparément et les deux sexes mis en commun (seule cette dernière "projection" est représentée). (tableau 28)

En conclusion, l'analyse factorielle permet d'affirmer d'une part la grande homogénéité des sujets atteints de forme commune de X.T.H.F., d'autre part la grande homogénéité de ces sujets et des malades présentant une forme homozygote. Les signes cliniques et biologiques, les complications cardio-vasculaires sont rigoureusement les mêmes à l'intérieur des deux groupes de malades, mais sont beaucoup plus accentués chez les sujets homozygotes véritablement porteurs d'une "double dose". Ces résultats sont importants à considérer et à comparer aux résultats obtenus dans d'autres affections telles les néphrites et les cirrhoses (J.P. NAKACHE : travaux en cours) où l'analyse factorielle des correspondances montre la grande dispersion des signes et des individus. Il y a de nombreuses néphrites, de nombreuses cirrhoses ; il n'y a qu'une X.T.H.F.

ANALYSE FACTORIELLE des PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES et des PRINCIPALES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES
dans 152 FORMES COMMUNES et 9 FORMES HOMOZYGOTES de X T H F



CONCLUSION

Plutôt que de rappeler, une par une, les différentes observations de forme commune de X.T.H.F., somme toute assez superposables, nous avons préféré faire une étude statistique, assez poussée croyons-nous, concernant les signes cliniques, biologiques et les caractéristiques génétiques de cette maladie. Cette étude a fait appel :

- à la méthode classique du Chi 2
- au procédé de la régression multiple (étudiant l'indice de corrélation de plusieurs paramètres en fonction d'une variable fixe choisie au départ).
- et à l'analyse factorielle (méthode descriptive tendant à réduire un ensemble de données très riches à une projection dans l'espace à 3 dimensions).

Malgré quelques résultats peu concluants, il ressort de notre étude que les malades atteints de X.T.H.F. forment un groupe extrêmement homogène, tant sur le plan clinique que biologique.

Nous avons voulu la deuxième partie de notre travail essentiellement clinique, insistant sur un aspect certes exceptionnel, mais combien démonstratif de la pathologie des hyperlipidémies héréditaires.

Le but du troisième chapitre a été la comparaison des données cliniques et biologiques de la forme commune et de la forme monstrueuse cutanéo-tendineuse de la X.T.H.F.. L'analyse factorielle, objectivant la "projection" de ces deux formes au même endroit, permet d'affirmer la stricte superposition de ces deux affections, la forme homozygote étant seulement plus évidente dans ses manifestations cliniques et biologiques, et plus sévère dans ses complications cardio-vasculaires.

Vu, le Président de Thèse
Professeur BRICAIRE

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADDISON (T.) and GULL (W.) -
On a certain affection of the skin, vitiligoïdea - a) plana b) tuberosa with remarks.
Guy's Hosp. Rep., 1851, 7, 265.

2 - ADLERSBERG (D.), PARETS (A.D.) and BOAS (E.P.) -
Genetics of atherosclerosis ; studies of families with xanthomata and unselected patients with coronary artery disease under the age of 50 years.
J.A.M.A., 1949, 141, 246.

3 - ADLERSBERG (D.) -
Hypercholesterolemia with predisposition to atherosclerosis ; inborn error of lipid metabolism.
Amer. J. Med., 1951, 11, 600.

4 - ADLERSBERG (D.), SCHAEFER (L.E.), STEINBERG (A.G.) and WANG (C.I.) -
Genetic aspects of idiopathic hypercholesterolemia : studies of parents and offspring in 200 randomly selected families.
Circulation, 1954, 10, 600.

5 - ADLERSBERG (D.) -
Inborn errors of lipid metabolism : clinical, genetic and chemical aspects.
Arch. Pathol., 1955, 60, 481.

6 - ADLERSBERG (D.) and WANG (C.) -
Syndrome of idiopathic hyperlipemia, wild diabetes mellitus and severe vascular damage.
Diabetes, 1955, 4, 210.

7 - ADLERSBERG (D.), SCHAEFER (L.), STEINBERG (A.) and CHUN-I-WANG -
Age, sex, serum lipids and coronary atherosclerosis.
J. Amer. Med. Ass., 1956, 162, 619.

8 - ADLERSBERG (D.) and SCHAEFER (L.E.) -
The interplay of heredity and environment in the regulation of circulating lipids in atherogenesis.
Amer. J. Med., 1959, 26, 1.

9 - ALVORD (R.M.) -
Coronary heart disease and xanthoma tuberosum associated with hereditary hyperlipemia.
Arch. Intern. Med., 1949, 84, 1002.

10 - BEAUMONT (J.L.) et LENEGRE (J.) -
Hyperlipémies essentielles avec xanthomatose.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1959, 75, 789.

11 - BEAUMONT (J.L.), BEAUMONT (V.), GELIN (J.) et LENEGRE (J.) -
Les tumeurs des tendons - Intérêt des xanthomes en cardiologie.
Arch. Mal. Coeur, 1963, 56, 501.

12 - BEAUMONT (J.L.), BEAUMONT (V.), BOUMAND (D.) et LENEGRE (J.) -
Athérosclérose et hyperlipidémies primitives.
Path. Biol., 1962, 10, 281.

13 - BERKOWITZ (D.) -
Blood lipid and uric acid interrelationships.
J.A.M.A., 1964, 190, 856.

14 - BIGGS (M.W.) and COLEMAN (D.) -
A quantitative metabolic defect in lipid metabolism associated with abnormal serum lipoproteins in man.
Circulation, 1953, 7, 393.

15 - BOAS (E.P.), PARETS (A.D.) and ADLERSBERG (D.) -
Hereditary disturbance of cholesterol metabolism : a factor in the genesis of atherosclerosis.
Amer. Heart J., 1948, 35, 611.

16 - BUCHWALD (H.), RICHARD (L.) and VARCO -
Ileal Bypass in patients with hypercholesterolemia and atherosclerosis.
J.A.M.A., 1966, 196, 627.

17 - BYERS (S.O.), FRIEDMAN (M.) and SUGIYAMA (T.) -
Mechanism underlying phosphatide induced hypercholesterolemia.
J. Biol. Chem., 1962, 237, 3375.

18 - CHABROL (E.) et CHARONNAT (R.) -
Détermination des lipides totaux sanguins.
Presse Med., 1937, 45, 1713.

19 - CORNWELL (D.G.), KRUGER (F.A.), HAMWI (G.J.) and BROWN (J.B.) -
Studies on the characterization of human serum lipoproteins separated by ultra-centrifugation in a density gradient.
I Serum lipoproteins in normal, hyperthyroïd and hypercholestrolemic subjects.
Amer. J. Clin. Nutr., 1961, 9, 25.

20 - CROFFORD (O.B.), CONGALIO (J.G.), MENG (H.C.) and NEWMAN (E.V.) -
Demonstration of the specific metabolic defect in primary essential hyperlipemia with secondary diabetes.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 886.

21 - DIETSCHY (J.M.) and SIPERSTEIN (M.D.) -
Cholesterol synthesis by the gastro intestinal tract : localisation and mechanisms of control.
J. Clin. Invest., 1965, 44, 1311.

22 - DUNCOMBE (W.G.) -
The colorimetric micro-determination of non esterified fatty acids in plasma.
Clin. Chem. Acta, 1964, 9, 122.

23 - ENGELBERG (H.) and NEWMAN (B.A.) -
Xanthomatosis : a cause of coronary artery disease in young adults.
J.A.M.A., 1943, 122, 1167.

24 - EPSTEIN (F.H.), BLOCK (W.D.), HAND (E.A.) and FRANCIS (T.) -
Familial hypercholesterolemia, xanthomatosis and coronary heart disease.
Amer. J. Med., 1959, 26, 39.

25 - FAGGE (C.H.) -
Two cases of vitiligoidea associated with chronic jaundice and enlargement of the liver.
Trans. Path. Soc. (London), 1867, 19, 434.

26 - FLETCHER (R.F.) and GLOSTER (J.) -
The lipids in xanthomata.
J. Clin. Invest., 1964, 43, 2104.

27 - FOLIN et DENIS -
Dosage de l'acide urique dans le sérum sanguin. Microméthode colorimétrique de FOLIN et DENIS, adaptée par A. GRIGAUT.
C.R. Soc. Biol., 1920, 83, 1273.

28 - FOX (T.C.) -
A case of xanthelasma multiplex.
Lancet, 1879, 11, 688.

29 - FREDRICKSON (D.S.) et LEES (R.S.) -
Familial hyperlipoproteinemia - In : the metabolic basis of inherited disease.
J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden and D.S. Fredrickson, editors. McGraw-Hill Book Co., New York, 2nd edition, 429.

30 - FREDRICKSON (D.S.), LEVY (R.I.) et LEES (R.S.) -
Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders.
New Engl. J. Med., 1967, 276, 32-44, 94-103, 148-156, 215-226, 273-281.

31 - DE GENNES (J.L.), DEMANGES (J.) et Melle TRUFFERT (J.) -
Etude de la répartition des complications cardio-vasculaires dans les hyperlipidémies majeures d'origine métabolique.
Congrès Français de Médecine, 23ème session, Paris, 1961, Masson et Cie éd.

32 - DE GENNES (J.L.) et Melle TRUFFERT (J.) -
Exploration de la fonction thyroïdienne dans les hyperlipidémies majeures d'origine métabolique.
Arch. Mal. Coeur (Revue de l'athérosclérose), 1962, suppl. 2, 22.

33 - DE GENNES (J.L.) et MAUNAND (B.) -
Les hypercholestérolémies familiales.
Rev. Prat., 1965, 15, 4068.

34 - DE GENNES (J.L.) -
Les hyperlipidémies héréditaires.
In "Rein et Foie - Maladie de la Nutrition", Vittel, Juin 1966, 367.

35 - DE GENNES (J.L.), TOURAINE (R.), MAUNAND (B.), Melle TRUFFERT (J.) et LAUDAT (Ph.) -
Formes homozygotes cutanéo-tendineuses de xanthomatose hypercholestérolémique dans une observation familiale exemplaire. Essai de plasmaphérèse à titre de traitement héroïque.
Bull. Soc. Med. Hôp., Paris, 1967, 118, 1377.

36 - DE GENNES (J.L.), ROUFFY (J.), CHAIN (F.), GAUTIER (J.C.) et LHERMITTE (F.) -
Observation anatomo-clinique d'une thrombose aiguë du tronc basilaire survenue à l'âge de 44 ans, au cours d'une xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1968, 119, 555.

37 - DE GENNES (J.L.), ROUFFY (J.) et CHAIN (F.) -
Complications vasculaires cérébrales des xanthomatoses tendineuses hypercholestérolémiques familiales.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1968, 119, 569.

38 - DE GENNES (J.L.), Mme SALMON (D.), TURPIN (G.) et Melle TRUFFERT (J.) -
Aspects génétiques des hyperlipidémies. Rapport présenté au VIIème Congrès International de chimie clinique, Genève, 8-13 septembre 1969.

39 - GLUECK (C.J.), LEVY (R.I.) et FREDRICKSON (D.S.) -
Acute tendinitis and arthritis. A presenting symptom of familial type II hyperlipoproteinemia.
J. Amer. Med. Ass., 1968, 206, 2895.

40 - GRIGAUT (A.) -
Détermination du cholestérol sanguin.
C.R. Soc. Biol., 1910, 68, 791.

41 - GRUNDY (S.M.), AHRENS (E.H. Jr.) and MIETTINEN (T.A.) -
Quantitative isolation and gas-liquid chromatographic analysis of total fecal bile acids.
J. Lipid. Res., 1965, 6, 397.

42 - GURAVICH (J.L.) -
Familial hypercholesterolemic xanthomatosis : a preliminary report.
Amer. J. Med., 1959, 26, 8.

43 - HARLAN (W.R. Jr.), GRAHAM (J.B.) and ESTES (E.H.) -
Familial hypercholesterolaemia : a genetic and metabolic study.
Medicine (Baltimore), 1966, 45, 77.

44 - HARRIS-JONES (J.N.), JONES (E.G.) and WELLS (P.G.) -
Xanthomatosis and essential hypercholesterolemia.
Lancet, 1957, 1, 855.

45 - HARRIS-JONES (J.N.) -
Hyper uricaemia and essential hypercholesterolemia.
Lancet, 1957, 1, 857.

46 - HELLMAN (L.) -
Isotopic studies of plasma cholesterol of endogenous and exogenous origins.
J. Clin. Invest., 1955, 34, 48.

47 - HENNES (A.R.), MOORE (M.Z.) and MASTERS (Y.F.) -
Studies of cholesterol metabolism with C^{14} acetate. Diabetic patient and patients with hypercholesterolemia.
Metabolism, 1962, 11, 925.

48 - HIRSCHHORN (K.) and WILKINSON (C.F.) -
The mode of inheritance in essential familial hypercholesterolemia.
Amer. J. Med., 1959, 26, 60.

49 - HIRSCHHORN (K.), HIRSCHHORN (R.), FRACCARO (M.) and BOOK (J.A.) -
Incidence of familial hyperlipemia.
Science, 1959, 129, 716.

50 - HUTCHINSON (J.) -
Clinical report on xanthelasma palpebrarum and on its significance as a symptom.
Royal Medical-chirurgical trans. (London), 1871, 54, 171.

51 - JENSEN (L.), BLANKENHORN (D.H.) and KORNERUP (V.) -
Blood-uric-acid levels in familial hypercholesterolemia.
Lancet, 1966, 1, 298.

52 - JEPSON (E.M.), BILLIMORIA (J.D.) et MacLAGAN (N.F.) -
Serum and tissue lipids in patients with familial xanthomatosis.
Clin. Sci., 1965, 29, 383.

53 - KHACHADURIAN (A.K.) -
The inheritance of essential familial hypercholesterolemia.
Amer. J. Med., 1964, 37, 402.

54 - KHACHADURIAN (A.K.) and DEMIRJIAN (Z.N.) -
Elevated erythrocyte sedimentation rate in familial hypercholesterolemia.
Abstracts Sixth Multidiscipline Research Forum of the American Medical Association.
J.A.M.A., 1966, 196, 580.

55 - KHACHADURIAN (A.K.) -
Migratory polyarthritis in familial hypercholesterolemia. (Type II hyperlipoproteinemia).
Arthritis and Rheumatism, 1968, 11, 385.

56 - LEES (R.S.) et HATCH (F.T.) -
Sharper separation of lipoprotein species by paper electrophoresis in albumin-containing buffer.
J. Lab. Clin. Med., 1963, 16, 518.

57 - LENOIR (P.), KERBAOL (M.) et BOUREL (M.) -
Un nouveau procédé d'analyse des données médicales.
Ouest Med., 1968, 19, 1214.

58 - LENOIR (P.), BOUREL (M.), KERBAOL (M.), CHAUVEL (A.) et PAWLOTSKY (Y.) -
Analyse des correspondances - Application aux données médicales.
Path. Biol. (Paris), 1968, 16, 715.

59 - LEONARD (J.C.) -
Hereditary hypercholesterolemia xanthomatosis.
Lancet, 1956, 2, 1239.

60 - LEWIS (B.) et MYANT (N.B.) -
Studies in the metabolism of cholesterol in subjects with normal plasma cholesterol levels and in patients with essential hypercholesterolemia.
Clin. Sci., 1967, 32, 201.

61 - LINDSEY (C.A.) and WILSON (J.D.) -
Evidence for a contribution by the intestinal wall to the serum cholesterol of the rat.
J. Lipid Res., 1965, 6, 173.

62 - MANN (G.V.) and ANDRUS (S.B.) -
Xanthomatosis and atherosclerosis produced by diet in an adult Rhesus monkey.
J. Lab. Clin. Med., 1956, 48, 533.

63 - MATHIEU (J.) -
La goutte et les hyperlipidémies majeures.
Thèse (Paris), 1967.

64 - MEILMAN (E.), HOLTZMAN (CH.) and SAMUEL (P.) -
Familial hypercholesterolemia and xanthomatosis. Report on a rare type of kindred.
Amer. J. Med., 1964, 36, 277.

65 - MULLER (D.) -
Xanthomata hypercholesterolaemia, angina pectoris.
Acta Med. Scand., 1938, Suppl. 89, 75.

66 - MULLER (C.) -
Angina Pectoris in hereditary xanthomatosis.
Arch. Intern. Med., 1938, 64, 673.

67 - MYERS (A.R.), EPSTEIN (F.H.), DODGE (H.J.) and MEKKELSEN (W.M.) -
The relation ship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease.
Amer. J. Med., 1968, 45, 520.

68 - NITTER HAUGE (S.) -
Juvenile xanthomatosis. A recessive inherited disease.
Acta Med. Scand., 1966, 179, 71.

69 - ORNDAHL (G.), SANNE (H.), WELIN (G.), AHLSTRÖM (M.) et HOOD (B.) -
Blood pressure, Triglycerides and age in relation to coronary symptoms in hypercholesterolemia.
Acta Med. Scand., 1966, 180, 167.

70 - PARSONS (W.) -
Serum uric acid levels in hypercholesterolemic individuals with and without hypertriglyceridemia.
Circulation (Suppl.), 1965, 31 et 32, 26.

71 - PAVY (F.W.) -
On a case of vitiligoidea plana et tuberosa.
Guy's Hospital Rep., 1866, 12, 276.

72 - PAWLIGER (D.F.) and SHIPP (J.C.) -
Effect of exogenous cholesterol on cholesterol biosynthesis in familial hypercholesterolemia.
J. Clin. Invest., 1965, 44, 1084.

73 - PICK (L.) and PINKUS (F.) -
Weitere Untersuchungen zur xanthomfrage : die echten xantomatosen neubeld ungen.
Dermat. Z., 1909, 36, 1827.

74 - PINON (J.C.) et LAUDAT (Ph.) -
Apoprotein-bêta du plasma : composition en acides aminés dans l'hypercholesterolémie du type II familial.
Biochim. Biophys. Acta, 1969, 187, 144.

75 - PIPPER (J.) and ORRLID (I.) -
Essential familial hypercholesterolemia and xanthomatosis follow-up study of twelve danish families.
Amer. J. Med., 1956, 21, 34.

76 - POENGSEN (A.) -
Xanthoma Multiplex.
Virchow's Arch. F. Path. Anat., 1883, 11, 465.

77 - PYE-SMITH (PH) -
Xanthelasma.
Guy's Hospital Rep., 1877, 23, 97.

78 - RAYER (P.) -
Traité théorique et pratique des maladies de la peau fondé sur de nouvelles recherches d'anatomie et de physiologie pathologiques.
2 vol., Paris, Ed. Baillière, 1835.

79 - RICHARD (J.L.), BEAUMONT (J.L.) et SCHWARTZ (D.) -
Enquête épidéliologique sur l'athérosclérose. IV La cholestérolémie.
Bull. de l'INSERM, 1967, 2, 215.

80 - RONDIER (J.) -
Goutte et hyperlipidémies.
Thèse (Paris), 1969.

81 - ROUFFY (J.) -
Contribution à l'étude des manifestations vasculaires ischémiques des X.T.H.F.
Thèse (Paris), 1966.

82 - SAKAKIDA (H.), SHEDEAR (C.C.) and SIPERSTEIN (M.D.) -
Effect of endogenous and exogenous cholesterol on the feedback control of cholesterol synthesis.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 1521.

83 - SCHETTLER (G.), JOBST (H.), KÄPPLER (H.P.) and KÖRFGEN (G.) -
Familiäre hypercholesterinämie.
Dtsch. Med. Wschr., 1959, 84, 368.

84 - SCHETTLER (G.) -
Lipids and Lipidoses.
Springer - Verlag - Berlin.
Heidelberg - New-York, 1 vol., 1967.

85 - SERVELLE (M.), ROUFFILANGE (F.), ANDRIEUX (J.), SOULIE (J.), et PERROT (H.) -
Physiopathologie des lymphatiques intestinaux.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1966, 117, 1089.

86 - SLAK (J.) and NEVIN (N.C.) -
Hyperlipidemic xanthomatosis :
I - Increased risk death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 53 patients with essential hyperlipidemia and xanthomatosis.
J. Med. Genet., 1968, 5, 4.

II - Mode of inheritance in 55 families with essential hyperlipidemia and xanthomatosis.
J. Med. Genet., 1968, 5, 9.

87 - STANBURY, WYNGAARDEN et FREDRICKSON -
The metabolic basis of inherited disease.
Mc Graw Hill Cy., 1 vol., 1966.

88 - STANLEY (P.), CHARTRAND (C.) and DAVIGNON (A.) -
Acquired aortic stenosis in a twelve-year old girl with xanthomatosis : successful surgical correction.
New Engl. J. Med., 1965, 273, 1378.

89 - STECHER (R.M.) and HERSCH (A.H.) -
Note on genetics of hypercholesterolemia.
Science, 1949, 109, 61.

90 - TAYLOR (C.B.), MANALO-ESTRELLA (P.) and COX (G.E.) -
Atherosclerosis in Rhesus monkeys.
Arch. Pathol., 1963, 76, 239.

91 - THANNHAUSER (S.J.) and MAGENDANTZ (H.) -
Different clinical groups of xanthomatous diseases : clinical, physiological study of twenty-two cases.
Ann. Int. Med., 1938, 11, 1162.

92 - THANNHAUSER (S.J.) -
Lipidosis, disease of the cellular lipid metabolism.
3 rd ed., New-York, Grune and Stratton, 1958.

93 - TOROK (L.) -
De la nature des xanthomes.
Ann. Derm. Syph. (Paris), 1893, 4, 1109.

94 - VAILLAUD (J.C.), SABATINI (R.), Mme VAILLAUD (CH.) et SARROUY (CH.) -
Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale.
1 - Etude clinique et génétique.
A propos de 21 observations dans une même famille.
Ann. Péd., 1966, 26, 405.

95 - VAILLAUD (J.C.), REVOL (A.), BIOT (N.), TROUYEZ (R.) et SARROUY (Ch.) -
II - Exploration biochimique.
Etude portant sur 26 sujets d'une même famille dont 15 atteints de cette affection.
Ann. Péd., 1966, 26, 415.

96 - VAN HANDEL (E.) et ZILVERSMIT (D.B.) -
Micromethod for the direct determination of serum triglycerides.
J. Lab. Clin. Med., 1957, 50, 152.

97 - WADDELL (W.R.), GEYER (R.P.), HURLEY (N.) and STARE (F.J.) -
Abnormal carbohydrate metabolism in patients with hypercholesterolemia and hyperlipidemia.
Metabolism, 1958, 7, 707.

98 - WAREMBOURG (H.), BISERTE (G.), BERTRAND (M.), JAILLARD (J.) et SEZILLE (G.) -
Les acides gras du sérum dans diverses affections pathologiques - A propos de 156 observations.
Presse Med., 1967, 75, 523.

99 - WHEELER (E.O.) -
The genetics aspects of arterosclerosis.
Amer. J. Med., 1957, 23, 653.

100 - WILKINSON (C.F.), HAND (E.A.) and FLIEGELMAN (M.T.) -
Essential familial hypercholesterolaemia.
Ann. Intern. Med., 1948, 29, 671.

101 - WILKINSON (C.F.) -
Essential familial hypercholesterolemia : cutaneous, metabolic and hereditary aspects.
Bull. New-York Acad. Med., 1950, 26, 670.

102 - WILSON (J.D.) -
Studies on the origin of the lipid components of xanthomata.
Circulat. Res., 1963, 12, 472.

103 - ZILVERSMIT (D.B.) et DAVIS (A.K.) -
Microdetermination of plasma phospholipids by trichloroacetic acid precipitation.
J. Lab. Clin. Med., 1950, 35, 155.